

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR CHIRURGIE  
PROF. DR. HANS J. SCHLITT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

CHIRURGISCHE BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT MORBUS CROHN MIT  
DICKDARMBEFALL

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Annett Häglsperger

2015

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR CHIRURGIE  
PROF. DR. HANS J. SCHLITT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

CHIRURGISCHE BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT MORBUS CROHN MIT  
DICKDARMBEFALL

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Annett Häglsperger

2015

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. Igors Iesalnieks

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Frank Klebl

Tag der mündlichen Prüfung: 20.April 2016

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	7
1.1 Morbus Crohn als chronisch entzündliche Darmerkrankung	7
1.2 Epidemiologie	7
1.3 Historisches	7
1.4 Ätiologie und Pathogenese	8
1.4.1 Einfluss von Umwelt- und mikrobiologischen Faktoren	8
1.4.1.1 Rauchen	8
1.4.1.2 Orale Kontrazeptiva	9
1.4.1.3 Frühere Appendektomie	9
1.4.1.4 Andere Umweltfaktoren	9
1.4.2 Rolle genetischer Faktoren	10
1.4.3 Immunologische Phänomene	10
1.5 Indices und Klassifikationen	11
1.5.1 Crohn`s Disease Activity Index	11
1.5.2 Wiener - Klassifikation	13
1.5.3 Montreal – Klassifikation	13
1.6 Grundzüge der medikamentösen und chirurgischen Therapie	14
1.7 Kolitis Crohn	18
1.7.1 Prädilektionsstellen	18
1.7.2 Klinische Symptomatik	18
1.8 Perianale Fisteln	20
1.9 Kolorektales Karzinom	24
1.10 Operationsmethoden am Kolon	24
1.11 Das postoperative Rezidiv	26
<b>2. Patienten und Methoden</b>	27
<b>3. Fragestellung</b>	32
3.1 Charakterisierung der Patientengruppen mit Kolitis Crohn bzw. Ileokolitis Crohn	32
3.2 Ermittlung der Unterschiede beider Patientengruppen	32
3.3 Ermittlung der Risikofaktoren für die Entwicklung postoperativer Komplikationen	32
3.4 Ermittlung der Risikofaktoren, ein chirurgisches Rezidiv zu entwickeln	32
3.5 Ermittlung der Risikofaktoren Stomaträger zu werden	32
3.6 Langzeitprognose der Patienten mit Kolitis Crohn	32

<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
4.1 Gesamtpatientenkollektiv und durchgeführte intestinale Resektionen .....	33
4.2 Patientenkollektiv mit Kolitis Crohn (L2) .....	34
4.2.1 Patientenbezogene Parameter.....	34
4.2.1.1 Demographie .....	34
4.2.1.2 Anatomische Lokalisation der Erkrankung.....	34
4.2.1.3 Familienanamnese .....	34
4.2.1.4 Extraintestinale Manifestationen .....	35
4.2.1.5 Rauchen .....	35
4.2.2 Operationsbezogene Parameter .....	35
4.2.2.1 Notfalleingriffe.....	35
4.2.2.2 Voroperationen.....	35
4.2.2.3 Präoperativer Ernährungszustand.....	35
4.2.2.4 Medikamentöse Vorbehandlung .....	36
4.2.2.5 Befallsmuster (B) .....	36
4.2.2.6 Intraabdomineller Abszess .....	36
4.2.2.7 Durchgeführte Resektionen.....	36
4.2.2.8 Anlage eines Stomas .....	37
4.2.2.9 Resektatlänge .....	37
4.2.2.10 Mortalität.....	37
4.2.2.11 Postoperative Morbidität .....	37
4.2.2.12 5 – Jahres chirurgische Rezidivrate.....	37
4.3 Patientenkollektiv mit Ileokolitis Crohn (L3) .....	38
4.3.1 Patientenbezogene Parameter .....	38
4.3.1.1 Demographie .....	38
4.3.1.2 Anatomische Lokalisation der Erkrankung.....	38
4.3.1.3 Familienanamnese .....	38
4.3.1.4 Extraintestinale Manifestationen.....	39
4.3.1.5 Rauchen .....	39
4.3.2 Operationsbezogene Parameter .....	39
4.3.2.1 Notfalleingriffe.....	39
4.3.2.2 Voroperationen.....	39
4.3.2.3 Präoperativer Ernährungszustand.....	39
4.3.2.4 Medikamentöse Vorbehandlung.....	40

4.3.2.5 Befallsmuster (B).....	40
4.3.2.6 Intraabdomineller Abszess .....	40
4.3.2.7 Durchgeführte Resektionen.....	41
4.3.2.8 Anlage eines Stomas .....	41
4.3.2.9 Resektatlänge .....	41
4.3.2.10 Mortalität.....	41
4.3.2.11 Postoperative Morbidität .....	41
4.3.2.12 5 – Jahres chirurgische Rezidivrate.....	42
4.4 Vergleich beider Patientengruppen .....	42
4.5 Analyse der postoperativen Morbidität .....	47
4.5.1 Patienten mit L2-Befall (Kolitis ohne Ileitis).....	47
4.5.2 Patienten mit L3-Befall (Ileokolitis) .....	48
4.6 Langzeitergebnisse .....	48
4.6.1 Chirurgische Rezidive bei Patienten mit L2-Befall (Kolitis ohne Ileitis) .....	51
4.6.2 Chirurgische Rezidive bei Patienten mit L3-Befall (Ileokolitis) .....	51
4.7 Risikofaktoren, eine Stomaanlage zu benötigen .....	52
4.7.1 Patienten mit L2-Befall (Kolitis ohne Ileitis).....	52
4.7.2 Patienten mit L3-Befall (Ileokolitis) .....	53
4.7.3 Beide Gruppen zusammen (L2 + L3).....	54
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>55</b>
5.1 Vergleich beider Krankheitsentitäten.....	55
5.1.1 Anamnestische Daten.....	55
5.1.1.1 Familienanamnese .....	55
5.1.1.2 Geschlechterverteilung.....	56
5.1.1.3 Alter bei Erstsymptomatik .....	56
5.1.1.4 Alter bei Operation.....	57
5.1.1.5 Rauchen .....	58
5.1.1.6 Medikamentöse Vorbehandlung .....	59
5.1.2 Krankheitscharakteristika.....	63
5.1.2.1 Ausdehnung des Befalls .....	63
5.1.2.2 Befallsmuster.....	64
5.1.2.3 Penetrierendes Befallsmuster (B3).....	65
5.1.2.4 Perianale Fisteln .....	67
5.1.2.5 Extraintestinale Manifestationen.....	69

5.1.3 Operationsbezogene Charakteristika.....	70
5.1.3.1 Notfallindikationen.....	70
5.1.3.2 Voroperationen.....	71
5.1.3.3 Anlage eines Stomas .....	71
5.1.4 Laborchemische Parameter .....	73
5.1.4.1 Anämie .....	73
5.1.4.2 Hypoalbuminämie .....	74
5.1.4.3 Präoperativer Gewichtsverlust .....	74
5.1.5 Mortalität.....	76
5.2 Postoperative Morbidität .....	77
5.2.1 Einfluss einzelner Faktoren auf die IASK.....	79
5.2.2 Einflussfaktoren auf die IASK bei Patienten mit Kolitis Crohn (L2).....	80
5.2.3 Einflussfaktoren auf die IASK bei Patienten mit Ileokolitis Crohn (L3).....	80
5.2.4 Rauchen als Einflussfaktor auf die IASK .....	81
5.3 Das postoperative chirurgische Rezidiv .....	82
5.3.1 Risikofaktoren für ein chirurgisches Rezidiv bei Patienten mit Kolitis Crohn (L2). 82	
5.3.1.1 Krankheitsphänotyp.....	83
5.3.1.2 Geschlecht .....	84
5.3.1.3 Rauchen.....	84
5.3.1.4 Vorausgegangene intestinale Resektionen .....	85
5.3.1.5 Andere als Linkskolitis - zusätzlicher Befall des Ileums - Pankolitis.....	85
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>87</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>88</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>89</b>
<b>9. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>90</b>
<b>10. Lebenslauf</b>	

# **1. Einleitung**

## **1.1 Morbus Crohn als chronisch entzündliche Darmerkrankung**

Morbus Crohn ist eine chronisch entzündliche, transmurale Erkrankung aller Darmschichten, die den ganzen Verdauungstrakt diskontinuierlich befallen kann und in Schüben verläuft. Bei 30 - 40% der Patienten ist ausschließlich der Dünndarm befallen, bei 40 - 55% der Patienten Dün- und Dickdarm, 15 - 25% der Patienten weisen eine alleinige Kolitis Crohn auf (1).

## **1.2 Epidemiologie**

Die Inzidenz für Morbus Crohn in den westlichen Industrienationen wird nach einem langsamen Anstieg Mitte des letzten Jahrhunderts bis Anfang der 1980iger Jahre mit 5 - 7 Fällen pro 100000 Einwohner und Jahr angegeben, wobei geographische und ethnologische Unterschiede zu beachten sind. So kann ein Nord – Süd - Gefälle beobachtet werden mit höheren Inzidenzen in Nordeuropa und Nordamerika und niedrigeren in Südeuropa bzw. einem weniger ausgeprägten Ost - West Gefälle. Desweiteren ist die Inzidenz bei weißen, v.a. bei einem Teil der jüdischen Bevölkerung der USA, am höchsten (2-5). Das mittlere Alter bei Erstmanifestation liegt bei 15 bis 35 Jahren. Die hohe Spannweite ergibt sich aus durchaus sehr früh bzw. sehr spät auftretenden Erstmanifestationen. Oftmals wird in der Literatur ein zweiter Häufigkeitsgipfel bei ca. 60 Jahren angegeben, der vornehmlich das Kolon betrifft (7). Die Geschlechterverteilung ergibt, dass Frauen mit einer Inzidenz von 62/1000000 tendenziell etwas häufiger betroffen sind als Männer mit einer Inzidenz von 41/1000000 (6).

## **1.3 Historisches**

1913 berichtete Kennedy Dalziel in Schottland von neun Patienten mit einer neuen Erkrankung, die er als „chronische interstitiale Enteritis und keine Tuberkulose“ beschrieb (8). Ihm gelang damit erstmals eine Differenzierung zwischen einer infektiösen tuberkulösen Darminfektion und einer Darmerkrankung entzündlicher Genese. Er nannte die Krankheit „Chronic Interstitial Enteritis“. Auf seinen Berichten aufbauend, publizierte Crohn 1932 eine klare Beschreibung der nicht tuberkulösen Ileitis terminalis, die er als neue klinische und



pathologische Entität definierte und welche später nach ihm Morbus Crohn benannt wurde (9). Bald musste die Ausdehnung, die nach damaliger Auffassung nur auf das terminale Ileum begrenzt war, neu definiert werden, da eine Mitbeteiligung des Dünndarms, Magens und Ösophagus in vielen Berichten geschildert wurde (10,11). Mitte der 1950iger Jahre veröffentlichten Cooke und Brooke einen Artikel, in dem sie erläuterten, dass Morbus Crohn auch den Dickdarm befallen kann und dementsprechend von einer Kolitis Ulcerosa abzugrenzen sei (12), was 1959 eindeutig auch von Morson und Lockhart - Mummery bestätigt wurde (13). 1966 erkannte dann schließlich auch Crohn selbst die Kolitis Crohn als eigenständige Manifestationsform an (14).

## **1.4 Ätiologie und Pathogenese**

Genaue Ursachen, die zur Entstehung von Morbus Crohn führen, konnten bis heute nicht vollständig geklärt werden. Es handelt sich wahrscheinlich um ein komplexes Zusammenspiel aus genetischen Faktoren, fehlgeleiteten Immunreaktionen und sich negativ auf die Krankheit auswirkenden Umwelt- und mikrobiologischen Faktoren.

### **1.4.1 Einfluss von Umwelt- und mikrobiologischen Faktoren**

Unter einer Vielzahl diskutierter Umwelteinflüsse gelten Rauchen, die Einnahme oraler Kontrazeptiva und eine frühere Appendektomie als diejenigen Faktoren, die am meisten mit der Ätiologie von Morbus Crohn in Verbindung gebracht werden.

#### **1.4.1.1 Rauchen**

Rauchen spielt eine große Rolle bei der Entstehung, der Entwicklung und der Ausprägung von Morbus Crohn (15). Raucher haben ein fast 2-fach höheres Risiko, an Morbus Crohn zu erkranken als Personen, die ihr Leben lang nie geraucht haben (16). Rauchen erhöht das Risiko eines chirurgischen Eingriffs (15), das Rezidivrisiko nach einem chirurgischen Eingriff und den Einsatz von Kortikosteroiden und Immunsuppressiva (15,17). Der schädliche Effekt macht sich zudem stärker bei Frauen und bei ilealer Krankheitsmanifestation bemerkbar

(18,19). Rauchen wird zudem häufiger mit einer ilealen (20) als mit einer kolischen Krankheitslokalisation in Verbindung gebracht (17,21). Der genaue Mechanismus, durch den Rauchen die Krankheit fördert, konnte bisher noch nicht geklärt werden. Unter anderem besagt die Mikroinfarkthypothese, dass Nikotin die Durchblutung des Darmes verringert, dadurch eine Ischämie bewirkt wird, die infolgedessen einen „Infarkt“ der Darmschleimhaut auslöst, der die Entstehung der Krankheit begünstigt (22).

#### **1.4.1.2 Orale Kontrazeptiva**

Ein rapider Anstieg der Inzidenz von Morbus Crohn in den USA in den 1960er/1970er Jahren lässt einen Zusammenhang mit der Markteinführung der Pille im Jahre 1961 vermuten (23). Untersuchungen ergaben ein leicht erhöhtes Erkrankungsrisiko bzw. eine Assoziation bei Frauen, die die Pille einnahmen (24,25). In einer Studie von Rodriguez et al. hatten Frauen, die länger als 1 Jahr die Pille einnahmen, ein erhöhtes Risiko, Morbus Crohn zu entwickeln (26).

#### **1.4.1.3 Frühere Appendektomie**

Vermutet wird, dass eine Appendektomie als immunologischer Effekt, das Risiko an Morbus Crohn zu erkranken, erhöht. Eine diesbezüglich große Untersuchung von Andersson et al. ergab bei Patienten mit Appendektomie vor dem 50. Lebensjahr ein um den Faktor 2,11 erhöhtes Risiko 20 Jahre nach einem Eingriff wegen perforierter Appendizitis. Dies traf allerdings nicht auf Patienten zu, die vor dem 10. Lebensjahr appendektomiert wurden. In dieser Gruppe sank das Risiko um 53% (27).

#### **1.4.1.4 Andere Umweltfaktoren**

Widersprüchlich diskutiert werden Untersuchungen zu übertriebener Hygiene im Kindesalter, die Rolle von Nahrungsbestandteilen und die Anwendung nicht-steroidaler Anti-Rheumatika als mögliche Krankheitsauslöser. Auch kann der Einfluss einer Maserninfektion nicht ausgeschlossen werden (28-31).

### **1.4.2 Rolle genetischer Faktoren**

In verschiedenen Studien konnte belegt werden, dass genetische Faktoren und Fehlregulationen an der Ätiologie und Pathogenese von Morbus Crohn beteiligt sind. So weisen bis zu 18% der Morbus Crohn - Erkrankten eine positive Familienanamnese hinsichtlich einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung auf (32,33). Für erstgradig Verwandte eines Morbus Crohn - Patienten ergibt sich ein 10 – 15-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls zu erkranken (34). Festzustellen sind außerdem Unterschiede in ethnisch unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen und hohe Konkordanzraten bei Zwillingen (35). So tritt Morbus Crohn häufiger bei Juden als bei Nichtjuden auf (4), monozygote Zwillinge erkranken häufiger gleichzeitig als dizygote, die Wahrscheinlichkeit, dass beide Zwillinge erkranken, liegt bei ca. 60% (34,36). Ein gehäuftes Auftreten von Morbus Crohn wurde 2001 mit der Entdeckung einer Mutation eines Gens auf Chromosom 16 (CARD 15) in Verbindung gebracht (37,38). Obwohl noch andere Genloci auf anderen Chromosomen für Morbus Crohn verantwortlich gemacht werden, gilt Morbus Crohn aber nicht als rein genetische Erkrankung, da dessen schnell angestiegene Inzidenz in den letzten Jahren und die Mehrheit der Patienten ohne positive Familienanamnese dagegen sprechen (32,33,36,39,40).

### **1.4.3 Immunologische Phänomene**

Eine wichtige Bedeutung in der Pathogenese von Morbus Crohn scheinen auch immunologische Phänomene zu haben. Beim Gesunden reagiert das Mukosa - assoziierte Immunsystem des Darmes (MALT) durch ein Gleichgewicht aus pro- und antiinflammatorischen Zytokinen adäquat auf schädigende Antigene und Mikroorganismen des Darmlumens und zeigen sich tolerant gegenüber der physiologischen Darmflora. Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist dieser Mechanismus gestört. Es kommt zu einer Fehlregulation, die zu einer überschießenden Reaktion auf Antigene im Darmlumen führt. Zusätzlich ist das Gleichgewicht der Zytokine gestört, die entweder durch eine Dominanz proinflammatorischer oder eine zu geringe Aktivierung antiinflammatorischer Entzündungsmediatoren bedingt ist. Folge davon ist, wie bei Morbus Crohn, ein Zustand unkontrollierter und chronischer Entzündung (41).

## **1.5 Indices und Klassifikationen**

Um die Aktivität der Erkrankung und deren Schweregrad beurteilen zu können, existieren verschiedene Indices, bei deren Erhebung unterschiedliche Parameter berücksichtigt werden. Wichtig sind diese Indexsysteme vor allem für klinische Studien, um Patientenkollektive zu vereinheitlichen und miteinander vergleichen zu können. Im klinischen Alltag sind sie weniger gebräuchlich. Neben dem Goldstandard „Crohn´s Disease Activity Index“ (CDAI), werden noch der „Harvey – Bradshaw – Index“ und der „van – Hees - Index“ benutzt. Mit diesen Indices werden auch Entwicklung und Verlauf der Erkrankung festgehalten. Einfacher zu erheben sind vor allem die in Deutschland verwendete „Wiener – Klassifikation“ und die auf ihr beruhende „Montreal – Klassifikation“.

### **1.5.1 Crohn´s Disease Activity Index**

Der am häufigsten in Studien verwendete Index ist der „Crohn´s Disease Activity Index“ (CDAI, Tabelle 1), der von W.R. Best et. al. 1976 vor allem für klinische Studienzwecke entwickelt wurde (42,43). Mit diesem Index wird hauptsächlich die Aktivität der Erkrankung beurteilt. Acht Variablen, die den klinischen Zustand des Patienten beschreiben, wie z.B. die Anzahl flüssiger Stühle, abdominale Schmerzen und Allgemeinbefinden, werden 7 Tage lang in einem Tagebuch notiert und mit einem Multiplikationsfaktor unterschiedlich gewertet. Ergeben sich Werte von bis zu 150, befindet sich die Krankheit in Remission, höhere Werte drücken einen akuten Schub aus, Werte über 300 weisen auf einen schweren akuten Schub hin (42). Hauptkritikpunkt an diesem System ist, dass zu viele subjektive Parameter und zu wenige objektive, die den wirklichen Entzündungsgrad ausdrücken, in diesen Index einfließen (44).

Variable	Beschreibung		Faktor
Anzahl der flüssigen Stühle pro Tag	Summe von 7 Tagen		x2
Grad der Bauchschmerzen	Bewertung von 7 Tagen	0 = keine 1 = mild 2 = mäßig 3 = schwer	x5
Allgemeinbefinden	Bewertung von 7 Tagen	0 = allgemein gut 1 = nicht ganz gut 2 = schlecht 3 = sehr schlecht 4 = unerträglich	x7
extraintestinale Komplikationen	Anzahl der aufgezählten Komplikationen	Arthritis/Arthralgie, Iritis/Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Stomatitis aphthosa, Analfissur/Fistel/Abszess, Fieber > 37,8°C	x20
medikamentöse Durchfallbehandlung	Einnahme in den letzten 7 Tagen	0 = nein 1 = ja	x30
tastbarer Konglomerattumor		0 = keine 2 = fraglich 5 = definitiv	x10
Hämatokrit		Formel für Männer: $47 - \text{Hämatokrit} =$ Formel für Frauen: $42 - \text{Hämatokrit} =$ ...	x6
Körpergewicht	Verhältnis Idealgewicht/ tatsächliches Körpergewicht	$(1 - (\text{Idealgewicht} / \text{Körpergewicht})) \times 100$	x1

*Tabelle 1: Crohn's Disease Activity Index.*

### 1.5.2 Wiener Klassifikation

1998 wurde die „Wiener - Klassifikation“ erarbeitet, welche die Entzündungslokalisation, das Krankheitsverhalten und die Entwicklung von Komplikationen berücksichtigt (45). In diesem System werden Patienten den drei Hauptkategorien A, L und B (*age, localization* und *clinical behaviour*) und deren entsprechenden Untergruppen zugeordnet. Kategorie A unterscheidet das Alter bei Diagnosestellung vor oder nach dem 40. Lebensjahr (A1 bzw. A2), Kategorie L beschreibt die Erkrankungslokalisierung und ist in weitere 4 Gruppen unterteilt: L1 steht für den Befall des terminalen Ileums, gegebenenfalls mit Entzündung im Bereich des Zökums, L2 beschreibt eine Entzündung im Bereich des Kolons, bei L3 sind sowohl das terminale Ileum als auch das Kolon betroffen, L4 steht für eine Entzündung proximal des terminalen Ileums. In der dritten Hauptgruppe wird nach dem Krankheitsverhalten differenziert: B1 steht für eine nicht - strikturierende, nicht - penetrierende Erkrankung, B2 werden Stenosen und B3 Fisteln, Abszesse und Konglomerattumore (= penetrierende Entzündung) zugeordnet. Kritikpunkte der „Wiener – Klassifikation“ sind das Kriterium „behaviour“, da es sich im Verlauf der Krankheit ändern kann (46,47), nicht berücksichtigte aber relevante Faktoren wie Einflüsse aus der frühen Kindheit und Nikotinkonsum. Das Klassifikationskriterium „Alter“ wird bezweifelt. Es ergeben sich außerdem keine Konsequenzen für eine Therapie (47). Kritisiert wird zudem, dass sich Lokalisationen gegenseitig ausschließen und ein perianaler Befall nicht extra berücksichtigt wird (48). Analfisteln fallen demzufolge unter „B3“, was zu einer Zusammenführung verschiedener Krankheitsbilder (Analfisteln einerseits und Darmfisteln andererseits) führt.

### 1.5.3 Montreal – Klassifikation

2005 wurde die „Montreal – Klassifikation“ erarbeitet (Tabelle 2). In ihr sind alle Hauptparameter der „Wiener – Klassifikation“ gleich geblieben, die Einteilung in Untergruppen wurde jedoch modifiziert (48). Hinzugefügt wurde ein Parameter für ein Diagnosealter vor dem 16. Lebensjahr in der Kategorie A, der als A1 bezeichnet wird, A2 steht demnach für ein Diagnosealter 17 – 40 Jahre und A3 für ein Diagnosealter > 40 Jahre. Diese neue Einteilung spiegelt Ergebnisse verschiedener Studien wieder, wonach spezifische Genotypen öfter bei jungen Patienten auftreten (49,50). Außerdem wird ein Vorhandensein perianaler Fisteln unabhängig von abdominellen Fisteln aufgeführt.

Kategorie A	A1 < 16 Jahre A2 > 17- 40 Jahre A3 > 40 Jahre
Kategorie L	L1 terminales Ileum L2 Kolon L3 Ileokolon
L4 und oberer GI – Trakt	L4 + unterer GI - Trakt und distale Erkrankung
Kategorie B	B1 nicht strikturierend, nicht penetrierend B2 strikturierend B3 intern penetrierend p perianal penetrierend

*Tabelle 2: Montreal - Klassifikation des Morbus Crohn.*

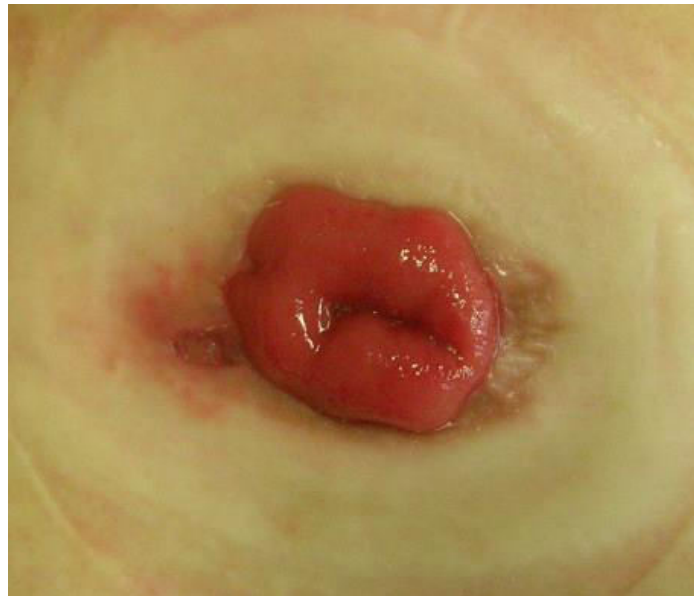
## 1.6 Grundzüge der medikamentösen und chirurgischen Therapie

Primär wird in der Behandlung von Morbus Crohn eine konservative Therapie durchgeführt, deren Ziele in der Beherrschung von Komplikationen sowie der Induktion und Erhaltung einer Remission liegen. Bei leichteren Schüben und Verläufen stehen kortisonfreie Medikamente wie Mesalazin oder Sulfasalazin zur Verfügung, deren Wirksamkeit bei Morbus Crohn allerdings als mäßig angesehen wird. Bei stärkeren Beschwerden stellen Kortikosteroide vor allem in der Akutphase den wichtigsten therapeutischen Ansatz dar. Deren Einsatz sollte allerdings auf 2 - 3 Monate beschränkt bleiben. Zur Langzeittherapie bzw. bei starken und regelmäßigen Schüben werden Immunsuppressiva wie Azathioprin und 6-Mercaptopurin eingesetzt, deren Wirkung aber erst nach 3 - 4 Monaten eintritt und die über Jahre eingenommen werden müssen. Bei Versagen genannter Therapieoptionen stehen seit über 10 Jahren Antikörpertherapien zur Verfügung. Dabei handelt es sich um die TNF-alpha-Rezeptor-Antagonisten Infliximab und Adalimumab (51). Trotz sehr wirksamer medikamentöser Therapien müssen sich etwa 90% aller Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung einem chirurgischen Eingriff unterziehen, der leider keine Heilungsmöglichkeit bietet und deshalb erst bei eingetretenen Komplikationen bzw. konservativ nicht

beherrschbaren Krankheitsverläufen zum Einsatz kommen sollte (52). Es ist zu bedenken, dass viele Patienten sich im Laufe ihres Lebens mehreren Darmresektionen unterziehen müssen. Auf eine dünndarmsparende Operationstechnik ist daher strengstens zu achten. Bei Indikationen zur Operation muss zwischen Notfalleingriffen bei Perforationen, Peritonitis, Blutungen und komplettem Ileus bzw. Elektiveingriffen unterschieden werden. Bei letzteren liegen meist chronische Stenosen, eine therapierefraktäre Kolitis, intraabdominelle Fisteln oder Abszesse vor. Der am häufigsten durchgeführte Eingriff in der Crohn - Chirurgie ist die Ileozökalresektion (7). In den vergangenen 50 Jahren haben sich die Operationsmethoden stark gewandelt (7,53). Bis 1960 wurde Morbus Crohn mittels intestinalen Bypass operiert. Dieses Verfahren wird heute nicht mehr angewendet, da bei Ausschaltung eines Darmsegments die Gefahr besteht, ein sich entwickelndes Karzinom zu übersehen, außerdem kann keine tiefe Remission erreicht werden, da im ausgeschalteten, noch krankhaften Darmsegment Fisteln und Abszesse entstehen bzw. weiterbestehen können und intraabdominell nach wie vor ein Fokus verbleibt (54). Bis Anfang der 1970er Jahre forderte man eine radikale Entfernung betroffener Darmabschnitte. So sollten bis zu 30cm makroskopisch gesunden Darms beidseits der befallenen Segmente reseziert und die mesenterialen Lymphknoten entfernt werden. Es zeigte sich aber, dass weder ein minimal makroskopisch sichtbarer Befall der Resektionsränder noch ein histologischer Rezidivbefall die Rezidivraten erhöhten (53). Intraoperative Schnellschnittuntersuchungen waren somit unnötig (55). Im Gegensatz zu den Grundsätzen der onkologischen Chirurgie kann auf die radikale Resektion der mesenterialen Lymphknoten verzichtet werden (56). In den 1990igern gewinnt die minimalinvasive Chirurgie zunehmend an Bedeutung (53). Ileozökalresektionen, Stomaanlagen, Segmentresektionen des Dün- und Dickdarms, Proktokolektomien und Wiederanschlussoperationen eines Hartmannstumpfes zählen zu den häufigsten Indikationen. Vorteile dieses chirurgischen Vorgehens gegenüber der offenen Laparotomie liegen aufgrund des geringeren Zugangstraumas in einer schnelleren Rekonvaleszenz, kürzeren Liegezeit, weniger postoperativer Schmerzen, weniger Adhäsionen sowie einem besseren kosmetischen Ergebnis. Große Studien belegen außerdem, dass die Komplikationsraten nach laparoskopischen Operationen nicht höher als nach konventionellem Vorgehen sind und relativ niedrige Werte zwischen 7 und 19% annehmen (57,58). Die Versorgung eines Patienten mit einem Stoma spielt in der chirurgischen Therapie von Morbus Crohn ebenfalls eine wichtige Rolle. Ca. 15 - 30 % aller chirurgisch behandelten Patienten werden im Laufe der Erkrankung Stomaträger (59,60). Dabei handelt es sich um temporäre Stomata, die aufgrund fortgeschrittener perianaler Fisteln oder nach postoperativen Komplikationen nach



Darmresektionen angelegt werden bzw. um protektive Stomata proximal einer Anastomose (61). Definitive Stomata, wie eine endständige Ileostomie mit Blindverschluss des distalen Darmabschnittes (meist Rektum, sog. Hartmannstumpf), benötigen Patienten dann, wenn nach Kolektomie keine ileorektale Anastomose durchgeführt werden kann. Als Gründe dafür kommt eine schwere Kolitis, schwere Proktitis oder perianale Erkrankung in Frage, bei denen primäre Anastomosierungen zu risikoreich wären (63). Bei 10 – 15% der Patienten mit schwerem perianalem Befall kann außerdem eine Rektumexstirpation erforderlich werden (61). Stoma – assoziierte Langzeitkomplikationen sind bei dauerhaften Enterostomien häufig. Es werden Komplikationsraten von 36 – 60 % in Abhängigkeit von der Tragedauer angegeben (62,64) und treten als Fisteln, Stomaretraktionen, Stenosen oder parastomale Hernien in Erscheinung (Abbildungen 1 u. 2), (62,64,65). Es kann sich auch ein Pyoderma gangraenosum entwickeln (Abbildung 3). Bei 25 - 40% der Stomaträger wird nach 5 bis 10 Jahren ein chirurgischer Revisionseingriff nötig (65).



*Abbildung 1: Parastomale Fistel als Langzeitkomplikation eines Kolostomas.*



*Abbildung 2: Parastomale Ulzera als Langzeitkomplikation eines Ileostomas.*



*Abbildung 3: Pyoderma gangraenosum als Langzeitkomplikation eines Kolostomas.*

Kasperek et al. konnten in einer Studie mit Patienten mit perianalem Fistelleiden zeigen, dass die Lebensqualität eines Stomaträgers keinesfalls eine schlechtere ist. 1/3 der befragten Patienten gaben an, keine Einschränkungen im Alltag zu haben, bei 56% waren die Einschränkungen durch das Stoma geringer, als durch das Fistelleiden selbst. Probleme entstanden vor allem bei sportlichen Aktivitäten und Geschlechtsverkehr. Zu einer Verbesserung der Lebensqualität kam es vor allem im Gastrointestinalbereich (66).

## **1.7 Kolitis Crohn**

Einen isolierten Kolonbefall weisen 14 - 32% der Patienten bei Krankheitsbeginn auf (67), bei 60% der Erkrankten ist das Kolon zumindest in das Krankheitsgeschehen involviert (68). Viele Patienten sind bei Diagnosestellung über 30 Jahre alt (68,69). Die Erkrankungsrate scheint bei Frauen etwas höher zu sein als bei Männern (68,70), außerdem wird die Diagnose im Vergleich zu anderen Lokalisationsformen später gestellt (71).

### **1.7.1 Prädilektionsstellen**

Eine subtotale Kolitis wird am häufigsten beobachtet, gefolgt von einer Pankolitis und einem Befall des linksseitigen Kolons (68). Ein alleiniger Rektumbefall findet sich bei 15 - 25% der Patienten (72). Liegt das Diagnosealter bei über 60 Jahren, ist die Krankheit meist im distalen Sigma und Rektum lokalisiert (73,74). Nach 15 Jahren beträgt die Wahrscheinlichkeit fast 80%, dass sich eine anfänglich diskontinuierliche, vor allem links bzw. segmental betonte Kolitis Crohn, zu einer Pankolitis ausdehnt (75).

### **1.7.2 Klinische Symptomatik**

Ein Dickdarmbefall im Rahmen eines Morbus Crohn äußert sich durch kolikartige Bauchschmerzen vor allem im rechten unteren Abdomen, Gewichtsverlust und Durchfall (70). Im Gegensatz zur ileokolischen Krankheitslokalisation treten deutlich öfter blutige Durchfälle (76), Fieber und extraintestinale Erkrankungen auf (72). Häufig assoziiert sind perianale Krankheitsmanifestationen (70,71). Laborchemisch können eine moderate Anämie,

die bei 75% der Patienten von einem rektalen Blutverlust resultiert, (77) und eine Leukozytose beobachtet werden (70). Bei 10 – 20% der Patienten ist initial eine Abgrenzung zu einer Kolitis Ulcerosa nicht eindeutig möglich (78), welche bei 10 – 15% der Erkrankten fälschlicherweise zuerst diagnostiziert wird (72). Die Kolitis Ulcerosa ist auf die Mukosa des Kolons beschränkt (78). Sie äußert sich als akute oder chronisch rezidivierende Entzündung der Kolonschleimhaut, die sich vom distalen Rektum aus beginnend in variabler Ausdehnung kontinuierlich oralwärts ausbreitet (79). In Fällen, in denen eine klare Zuordnung weder klinisch, labortechnisch noch mit Hilfe bildgebender Diagnostik möglich ist, spricht man von einer Kolitis Indeterminata (72). Die Geschlechterverteilung ist bei beiden Entitäten ähnlich. Patienten mit Kolitis Crohn sind meist älter, die konservative Therapie unterscheidet sich nicht wesentlich, ein chirurgischer Eingriff erfolgt bei Kolitis Ulcerosa - Patienten meist später (71). Mehr als die Hälfte aller Morbus Crohn – bzw. Kolitis Ulcerosa - Betroffenen leiden einmal in ihrem Krankheitsverlauf an einem Befall der extraintestinalen Organe (80), wobei die Wahrscheinlichkeit steigt, je weiter distal im Darm die Erkrankung lokalisiert ist (81). Extraintestinale Manifestationen treten insgesamt häufiger bei Kolitis Crohn auf, vor allem diejenigen, die die Gelenke, die Augen und die Haut betreffen (Abbildung 4) (82-84).



*Abbildung 4: Peristomales Pyoderma gangraenosum als extraintestinale Hautmanifestation bei Morbus Crohn.*

## 1.8 Perianale Fisteln

Perianale Fisteln und Abszesse sind ebenso häufig Begleiterscheinungen eines Morbus Crohn, vor allem einer Kolitis Crohn, und treten oftmals als erste Anzeichen der Erkrankung in Erscheinung (85-87). Durch ihren komplexen Verlauf können sie den Sphinkterapparat zerstören, was zu erheblichen Komplikationen im Krankheitsverlauf führt. Die durch sie hervorgerufenen massiven Entzündungen und Nekrosen tragen ebenfalls dazu bei (Abbildungen 5-8) (88).



*Abbildung 5: Eine 17-jährige mit Kolitis Crohn, perianalem Ulkus und Fistel bei 12.00 Uhr. Labialer Abszess rechts.*





*Abbildung 6: Ein 10-jähriger mit Kolitis Crohn und Abszess bei 2.00 Uhr. Beachte die Hautläsionen!*

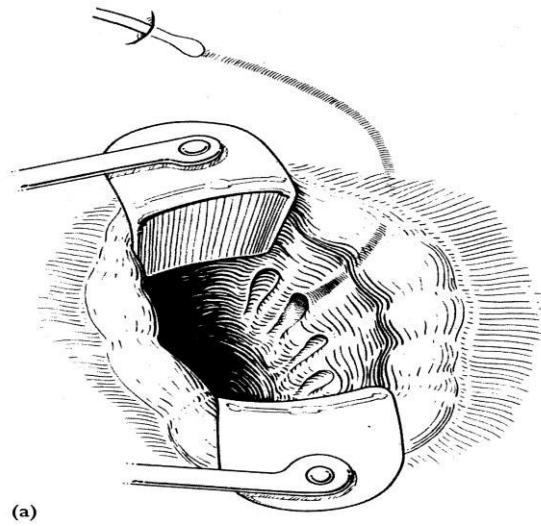


*Abbildung 7: Weitgehend zerstörter Anus bei einer Patientin mit Kolitis Crohn und analen Fisteln. Beachte das Fistelsystem in der linken Leiste!*

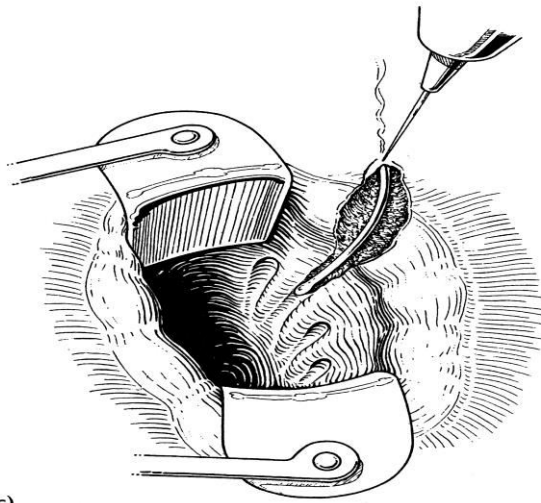


*Abbildung 8: Ein 4-jähriges Mädchen mit schwerer Kolitis Crohn und einem labialen Abszess links. Beachte die ausgedehnte Anusulzeration!*

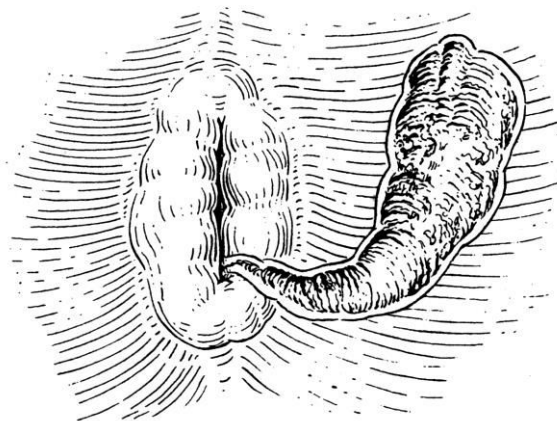
Die Behandlung perianaler Fisteln wird medikamentös - chirurgisch durchgeführt. In Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik werden entsprechend verschiedene Maßnahmen ergriffen (89). Die Behandlung symptomatischer Fisteln erfolgt mit Antibiotika und/oder Immunsuppressiva, bei komplexeren Fistelformationen kommt TNF-alpha zum Einsatz (89). Chirurgische Eingriffe bleiben Komplikationen wie Abszessen und refraktären Fisteln vorbehalten und werden medikamentös begleitend durchgeführt (89). Typische chirurgische Verfahren sind Fistulotomie (Abbildung 9), Fadendrainage und Fistelektomie. Trotz aller Therapieoptionen muss bei bis zu 20 % der Patienten eine Proktektomie erfolgen.



(a)



(c)



(d)

*Abbildung 9: Fistulomie.*

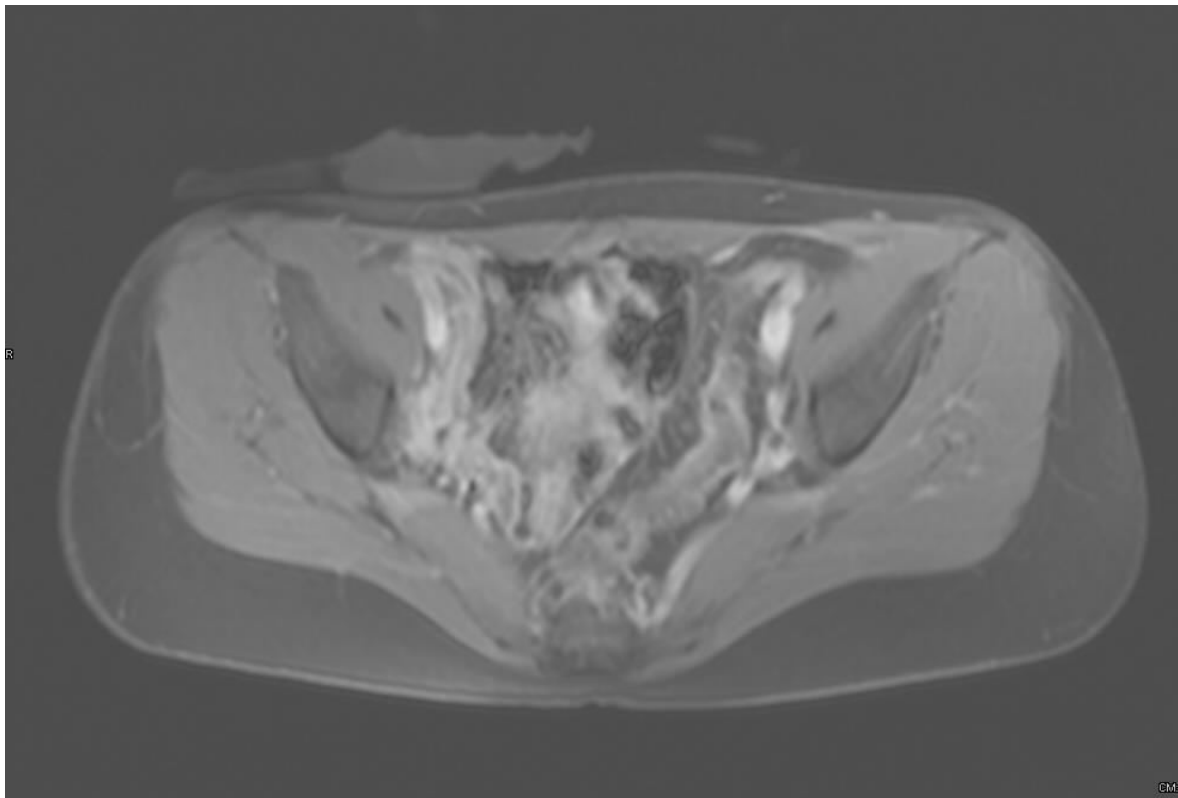


## **1.9 Kolorektales Karzinom**

Von der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms sind zwischen 0,5 und 1% der Erkrankten betroffen (91,92). Risikofaktoren sind ein sehr früher Krankheitsbeginn, ein langjähriger chronischer Verlauf von mindestens 8 Jahren und ein ausgeprägter Kolonbefall (93-95). Das Risiko ist am höchsten bei isolierter Kolitis Crohn, gefolgt von einer terminalen Ileitis mit zusätzlicher Involvierung des Kolons (91,92). Anders als bei einer Kolitis Ulcerosa, wo Karzinome meist im Sigma und Rektum auftreten, findet man bei Morbus Crohn Karzinome in unterschiedlichen Darmsegmenten (96).

## **1.10 Operationsmethoden am Kolon**

Die häufigste Indikation für einen chirurgischen Eingriff bei Patienten mit Kolitis Crohn ist die Medikamentenresistenz, gefolgt von intraabdominellen Fisteln und Abszessen, toxisches Megakolon und perianalen Fisteln (97). Verschiedene chirurgische Verfahren werden in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Entzündung, der Dringlichkeit der Operation, der Qualität der anorektalen Funktion und der Verfassung des Patienten durchgeführt (98). Typische Resektionsverfahren sind bei Patienten, bei denen ein elektiver Eingriff durchgeführt wird, die Kolonsegmentresektion bei lokal begrenzten Läsionen bzw. eine subtotal/totale Kolektomie oder (Prokto-)kolektomie bei Patienten mit langstreckigem Befall (Abbildung 10). Liegt eine diffuse Kolitis Crohn vor, sind ebenso subtotal/totale Kolektomie bzw. (Prokto-)kolektomie die Methoden der Wahl. Wenn das Rektum entzündungsfrei ist und keine oder nur eine geringe perianale Mitbeteiligung vorliegt, kann eine ileorektale bzw. ileosigmoidale Anastomose vorgenommen werden. Im Falle von perianalen Fisteln und rektaler Entzündung, insuffizientem Analsphinkter oder einer gleichzeitig bestehenden Dünndarmerkrankung ist eine (Prokto-)kolektomie mit Anlage eines definitiven Stomas notwendig. Trotz sorgfältiger Auswahl der Patienten, die für eine ileorektale Anastomose in Frage kommen, ist die Rate des chirurgischen Rezidivs mit einer später notwendigen Proktomie und Anlage eines definitiven Ileostomas hoch (99,100). Vor allem jüngeren Patienten kommt die Anlage einer ileorektalen Anastomose zu gute, weil so ein permanentes Stoma zumindest zeitweise verhindert werden kann (101).



*Abbildung 10: Langstreckiger, diffuser Kolonbefall bei einer Patientin, die bereits als Kind an einer Kolitis Crohn erkrankte. Es folgte eine Proktokolektomie mit Ileostomaanlage.*

Eine Proktokolektomie, d.h. die definitive Entfernung des gesamten Kolons inklusive des Rektums, ist dann angezeigt, wenn ein massiver Befall der perianalen Region bzw. des Rektums selbst vorliegen. Eine erhebliche Funktionseinschränkung der Kontinenz kann einen solchen Eingriff ebenfalls nach sich ziehen (102). Nachteile einer Proktokolektomie sind vor allem eine gestörte Wundheilung (103,104), Vorteile dagegen eine postoperativ stabilere Remission und die geringere Notwendigkeit einer weiteren medikamentösen Therapie (105). Eher kontrovers diskutiert wird die Anlage eines protektiven Stomas zur Ausschaltung der Darmassage, welche v.a. bei medikamentenrefraktärer Kolitis Crohn und analen Fisteln Anwendung findet. Janowitz et al. hoben bereits die besondere Bedeutung der Stuhlpassage in der Pathogenese von Morbus Crohn hervor: durch Ausschalten bestimmter Darmanteile sollen entzündete Darmabschnitte besser abheilen können (106). Eine Kurzzeitremission kann dadurch schnell erreicht werden, es profitieren aber nur wenig Patienten langfristig von dieser Methode, indem die Darmkontinuität erfolgreich wiederhergestellt werden kann (107). Wenig Erfahrung hat man auf dem Gebiet der Strikturoplastik in der Kolonchirurgie, bei der

Therapie kurzstreckiger Kolonstenosen scheint sie aber eine sichere Methode zu sein. Verglichen mit Segmentresektionen ergeben sich nur geringgradig höhere Reoperationsraten bei höherer Lebensqualität. (108). Allerdings kann ein Karzinom im Bereich der auf diese Weise behandelten Kolonstenosen leicht übersehen werden. Immer öfter werden minimalinvasive chirurgische Verfahren angewendet (109). Obwohl diese Methoden bei Kolitis Crohn weniger gut erforscht sind, wird von angemessenen Operationszeiten, geringerem Blutverlust, einer schnelleren Rückkehr zu einer guten Darmfunktion und kürzeren Krankenhausaufenthalten berichtet (109-111).

### **1.11 Das postoperative Rezidiv**

Morbus Crohn ist eine chronisch rezidivierende Erkrankung, die sich medikamentös und chirurgisch beherrschen lässt, aber nicht heilbar ist. Daraus ergibt sich, dass auch nach chirurgischen Eingriffen mit postoperativen Rezidiven zu rechnen ist, die häufig weitere nach sich ziehen. Das postoperative Rezidiv wird in ein endoskopisches, ein klinisches und ein chirurgisches Rezidiv unterteilt. Neue endoskopisch nachweisbare Läsionen treten bereits sehr früh im postoperativen Verlauf auf. So können ein Jahr nach der Operation bei 73% der Patienten endoskopische Schleimhautläsionen festgestellt werden, nach 3 Jahren weisen bis zu 85% der Patienten derartige Läsionen auf (112). Klinische Rezidive, das heißt erneut auftretende Krankheitssymptome, werden mit Raten von 17 - 60% nach 5 Jahren, 32 - 76% nach 10 Jahren und 72 - 73% nach 20 Jahren beziffert (113-115). Beim chirurgischen Rezidiv handelt es sich um den erneuten Bedarf einer chirurgischen Resektion. Nach 3 Jahren werden kumulative Reoperationsraten von bis 30%, nach 5 Jahren von bis 33% und nach 10 Jahren von bis 57% angegeben (113,116). Eine Vielzahl von Faktoren als Einflussgrößen auf die Entwicklung eines postoperativen Rezidivs wurde bislang untersucht, jedoch konnte nur Rauchen als signifikante Größe bestätigt werden (117-119).

## 2. Patienten und Methoden

Alle Daten dieser Studie wurden aus Patientenakten heraus erfasst. Für 1033 Eingriffe bei 563 Patienten mit Morbus Crohn wurde im Zeitraum 6/1992 – 8/2009 eine Datenbank erstellt. In dieser Datenbank konnten 473 Darmresektionen bei 391 Patienten identifiziert werden. Die Grundlage der vorliegenden Arbeit bildeten 147 Darmresektionen bei 111 Patienten mit Kolitis Crohn. Davon fielen 62 Resektionen auf 55 Patienten mit Kolonbefall (L2 laut Montreal - Klassifikation) und 85 Resektionen auf 56 Patienten mit ileokolischem Befall (L3).

Aus der Studie wurden ausgeschlossen:

- Revisionseingriffe wegen postoperativer Komplikationen
- abdominoperineale Rektumexstirpationen wegen perianaler Fisteln
- Operationen wegen Morbus Crohn - assoziierter Karzinome und neuroendokriner Karzinome
- isolierte Strikturoplastiken

Die *anatomische Lokalisation* wurde wie folgt klassifiziert:

Eine *Kolitis Crohn* wurde dann als solche benannt, wenn eine vom Ileum unabhängige, eigenständige, eindeutig in den endoskopischen, radiologischen und intraoperativen Befunden dokumentierte, segmentale oder diffuse Dickdarmentzündung vorlag. War ein Kolonsegment bei Patienten mit perforierender Entzündung in einen Konglomerattumor bzw. in eine enterokolische Fistel einbezogen, ohne dass der Dickdarm selbst makroskopisch befallen war, so wurde dies nicht als Kolitis Crohn bezeichnet, da es sich hier um eine sekundäre Veränderung handelte (L1). Auch bei Patienten mit perianalen Fisteln wurde die entzündliche Veränderung im Analkanal nicht als Proktitis Crohn (also auch nicht als Kolitis Crohn) bezeichnet, da diese lediglich eine sekundäre perifistuläre Entzündung darstellte. Bei Patienten mit terminaler Ileitis, speziell bei penetrierender und endoskopisch nachweisbarer Entzündung in den Kolonanteilen (meist Zökum) unmittelbar am ileokolischen Übergang, wurde dies ebenfalls nicht als eigenständige Kolitis Crohn erfasst, da es sich auch hier um eine sekundäre Entzündung der unmittelbar einer Perforation anliegenden Bereiche handelte.

Bei Patienten, die wegen Kolitis Crohn behandelt wurden, wurde das Vorliegen einer gleichzeitigen terminalen Ileitis nur dann als gegeben dokumentiert, wenn die Ileitis eindeutig endoskopisch, radiologisch und/oder intraoperativ dokumentiert war. Diese strikten Kriterien für die Variablen Kolitis Crohn und Ileitis Crohn wurden verfolgt, um eine hohe Sicherheit an Reproduzierbarkeit auch in einer retrospektiven Analyse zu erreichen. Somit wurden auch die meist unspezifischen Biopsieergebnisse nicht in Betracht gezogen, sondern vor allem eindeutig dokumentierte, intraoperative makroskopische Befunde als Leitfaden für die Entscheidung genommen.

Das Vorliegen eines „**Dünndarm – Crohn**“ proximal des terminalen Ileums (entsprechend L4 in der Montreal - Klassifikation) wurde dokumentiert, wenn intraoperativ ein eindeutiger segmentaler Dünndarmbefall proximal der Läsionen im terminalen Ileum erwähnt wurde. Waren proximale Dünndarmschlingen lediglich in einen Konglomerattumor miteinbezogen, so wurde dies nicht als „Dünndarm - Crohn“ angesehen, da es sich hier um eine sekundäre Veränderung handelte.

Bezüglich der anatomischen Lokalisation flossen also folgende drei Gruppen nach der Montreal - Klassifikation ein:

- a) **L2:** bezeichnet als „**Kolitis Crohn**“
- a) **L3:** bezeichnet als „**Ileokolitis Crohn**“,
- c) **L4:** bezeichnet als „**Dünndarm-Crohn**“, immer nur als Additiv zu einem L3 - oder L2 - Befall.

Die Einteilung des Verhaltensmusters („*clinical behaviour*“) wurde entsprechend der Montreal - Klassifikation in **nicht stenosierende/nicht penetrierende Entzündung**, **stenosierende Entzündung** und **penetrierende Entzündung** vorgenommen. Der intraoperative Befund galt als „goldene“ Standard, um die Patienten der einen oder der anderen Gruppe zuzuordnen. Die endoskopische Ausdehnung des Kolonbefalls wurde bei Patienten mit und ohne vorausgegangene Resektionen dokumentiert, d.h. diese Variable wurde retrospektiv auch bei voroperierten Patienten erfasst. Dokumentiert wurden alle Kolonanteile, die bei vorausgegangenen Operationen reseziert wurden und alle resezierten Kolonanteile bei der aktuellen Operation. Ausgenommen wurden Resektionen wegen eines

proximalen Befalls des Zökums/Ascendens, wenn dieser eindeutig im Zusammenhang mit einer terminalen Ileitis stand.

Alle Eingriffe wurden nach Ausmaß der durchgeführten Resektionen wie folgt klassifiziert:

***Hemikolektomie rechts:*** Resektion, die vom terminalen Ileum ca. 10 bis 15cm proximal des Ileozökalüberganges, bis in das proximale Kolon transversum reicht.

***Transversumresektion:*** komplette Entfernung des Querkolons unter Mitnahme beider Flexuren.

***Hemikolektomie links:*** Resektion, die sich vom Kolon transversum bis in das proximale Rektum erstreckt.

***Sigmaresektion:*** Resektion des distalen Kolons descendens, des Kolons sigmoideums sowie des proximalen Rektums.

***Subtotale Kolektomie:*** Resektion des gesamten Kolons, außer (distales) Kolon sigmoideum.

***(Totale) Kolektomie:*** vollständige Entfernung des Kolons unter Belassen des Rektums.

***Proktokolektomie mit oder ohne ileoanaler Pouch - Anastomose (Pouch):*** Resektion des gesamten Kolons und Rektums mit oder ohne ileoanaler Anastomose (Pouch).

***Diskontinuitätsresektion nach Hartmann:*** Resektion des linksseitigen Kolons mit Anlage eines endständigen Kolostomas.

Alle Resektionen wurden für die statistische Analyse in die zwei Gruppen ***(Prokto-)kolektomie*** bzw. ***Segmentresektion*** eingeteilt. In die erste Gruppe wurden subtotale, totale und (Prokto-)kolektomie eingeschlossen, in die zweite alle anderen Operationen.

***Perianale Fisteln*** und ***extraintestinale Manifestationen*** wurden erfasst, wenn diese irgendwann jemals im Verlauf der Erkrankung auftraten.

Identifiziert wurden die letzten **Hb-** und **Albuminwerte** vor der OP, wenn diese nicht älter als 4 Wochen waren.

Bei der Auswertung **postoperativer Komplikationen** wurde hauptsächlich auf die Erfassung der so genannten „**intraabdominellen septischen Komplikationen**, „**IASK**“, geachtet. Diese Variable beinhaltet Komplikationen, die spezifisch für intestinale Resektionen bei Morbus Crohn sind und sowohl eine kurzfristige als auch eine langfristige Relevanz haben:

- Anastomoseninsuffizienzen
- abdominelle und enterokutane Fisteln
- intraabdominelle Abszesse
- Leckagen der blind abgesetzten Darmstümpfe (sog. „Hartmannstümpfe“)
- Leckagen im Bereich der Übernähung der sekundären Fistelöffnungen (z.B. Sigmaübernähung bei ileosigmoidaler Fistel)
- iatrogene Darmverletzungen

Andere (unspezifische) Komplikationen, wie Pneumonie, Nachblutungen, Wundinfektionen etc. wurden mit dieser Variable nicht erfasst.

In die Bewertung von **Langzeitergebnissen** wurden folgende Endpunkte eingeschlossen:

- **Tod**, als Folge von Morbus Crohn, postoperativer Komplikationen, Crohn - assoziierter Malignitäten oder anderer Ursachen.
- **Chirurgisches Rezidiv**, als die Notwendigkeit einer erneuten Darmresektion wegen Morbus Crohn. Auch wenn ein Patient den gleichen Befund wie die Operationsindikation entwickelte (z.B. enterokutane oder enterovesikale Fistel), wurde dies nur im Falle einer erneuten Resektion als chirurgisches Rezidiv betrachtet. Ein klinisches Rezidiv (Wiederauftreten der Symptome) oder ein endoskopisches Rezidiv (endoskopischer Nachweis der Inflammation im Anastomosenbereich) wurden nicht erfasst.

## **Statistik**

Für die Berechnung perioperativer Risikofaktoren wurden die kontinuierlichen Variablen entsprechend deren medianem Wert dichotomisiert. Für die univariate Analyse kategorischer Variablen wurde ein exakter Test nach Fischer verwendet. Die Variablen, die in der univariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis hatten, wurden in eine multivariate logistische Regressionsanalyse eingeschlossen. Eine schrittweise rückwärtige Elimination wurde durchgeführt. Für den Vergleich der kontinuierlichen Variablen, die einer nicht - normalen Verteilung unterworfen waren, wurde der Mann - Whitney - Test verwendet. Für die Überlebensstatistik wurde die Methode von Kaplan und Meier verwendet. Für die univariate Analyse einzelner Risikofaktoren wurde ein log - rank Test eingesetzt. Für die multivariate Analyse der Prognosefaktoren wurden die statistisch signifikanten Einflussfaktoren aus der univariaten Analyse in die Cox - Regressionsanalyse eingeschlossen.



### **3. Fragestellung**

**3.1 Charakterisierung der Patientengruppen mit Kolitis Crohn bzw. Ileokolitis Crohn**

**3.2 Ermittlung der Unterschiede beider Patientengruppen**

**3.3 Ermittlung der Risikofaktoren für die Entwicklung postoperativer Komplikationen**

**3.4 Ermittlung der Risikofaktoren, ein chirurgisches Rezidiv zu entwickeln**

**3.5 Ermittlung der Risikofaktoren, Stomaträger zu werden**

**3.6 Langzeitprognose der Patienten mit Kolitis Crohn**

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Gesamtpatientenkollektiv und durchgeführte intestinale Resektionen**

Das untersuchte Kollektiv umfasste 563 Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen 6/1992 und 8/2009 insgesamt 1033 Operationen wegen Morbus Crohn durchgeführt wurden:

- 473 Darmresektionen
- 439 Operationen wegen perianaler Morbus Crohn – Indikationen (darunter 23 abdominoperineale Rektumexstirpationen)
- 78 Stomarückverlagerungen und Wiederherstellungen der Darmkontinuität
- 24 Strikturoplastiken
- 13 Operationen wegen Stomakomplikationen
- 6 andere Eingriffe (Mehrfachnennung möglich).

Zwischen 6/1992 und 8/2009 wurden insgesamt 473 Darmresektionen bei 391 Patienten durchgeführt. Davon entfielen 313 (66%) Resektionen auf die terminale Ileitis (L1), 62 (13%) auf Patienten mit Kolitis Crohn (L2), 85 (18%) auf Patienten mit ileokolischem Befall (L3) und 11 (23%) auf Patienten mit alleinigem Befall des proximalen Dünndarms (L4). 2 Patienten konnten retrospektiv keinem L - Status zugeführt werden. Die Grundlage der aktuellen Studie bildeten also 147 Darmresektionen bei 111 Patienten mit Kolitis Crohn und Ileokolitis Crohn. 62 Resektionen wurden bei 55 Patienten mit L2 - Befall durchgeführt und 85 Resektionen bei 56 Patienten mit L3 - Befall. Im Weiteren soll zunächst jede Gruppe einzeln dargestellt werden und anschließend beide Gruppen miteinander verglichen werden.

## **4.2 Patientenkollektiv mit Kolitis Crohn (L2)**

### **4.2.1 Patientenbezogene Parameter (Tabelle 3)**

#### **4.2.1.1 Demographie**

Bei 55 Patienten wurden insgesamt 62 Kolonresektionen durchgeführt. Unter ihnen befanden sich 36 Frauen (65%) und 19 Männer (35%). Das Durchschnittsalter der Patienten zum Operationszeitpunkt lag bei 37 Jahren mit einer Altersspannweite von 16 bis 70 Jahren. Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Symptome der Erkrankung lag bei 27 Jahren mit einer Altersspannweite von 7 - 69 Jahren. 12 Patienten (22%) erkrankten mit < 17 Jahren (A1 entsprechend der Montreal - Klassifikation), 36 Patienten (65%) zwischen 17 - 40 Jahren (A2) und 7 (13%) mit > 40 Jahre (A3).

#### **4.2.1.2 Anatomische Lokalisation der Erkrankung**

Die anatomische Lokalisation der Erkrankung war bei 20/55 Patienten eine Linkskolitis (36%), bei 9/55 Patienten eine Rechtskolitis (16%), 33% der Patienten (18/55) wiesen eine Pankolitis auf und 14,5% (8/55) eine diffuse Kolitis ohne Proktitis. 1 Patient wies einen proximalen Dünndarmbefall auf. 26 der 55 Patienten (47%) wiesen einen gleichzeitigen perianalen Befall (Fisteln) auf. Die Linksseitenkolitis trat häufiger in der Gruppe der Patienten auf, die beim Ausbruch der Erkrankung älter als 40 Jahre alt waren. (Linksseitenkolitis in der A1 – Gruppe 25%, in der A2 – Gruppe 36% und in der A3 – Gruppe 57%,  $p=0,037$ ).

#### **4.2.1.3 Familienanamnese**

7/48 Patienten (15%) mit vorhandener Information hatten eine positive Familienanamnese hinsichtlich chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.

#### **4.2.1.4 Extraintestinale Manifestationen**

Bei 53% (27/51) der Patienten mit Information trat ein Befall der extraintestinalen Organe auf, davon waren bei 49% (25/51) die Gelenke betroffen und bei 10% (5/51) die Augen. Ein Erythema nodosum wurde bei 12% (6/51) der Patienten diagnostiziert.

#### **4.2.1.5 Rauchen**

21/54 Patienten (39%) mit vorhandener Information waren Raucher. 16/36 Frauen (44%) aber nur 5/18 (28%) Männern rauchten. Raucher wurden seltener wegen inflammatorischer Indikationen (B1) operiert als Nichtraucher (5% vs. 18%,  $p=0,23$ ), der Unterschied war aber nicht signifikant. Raucher präsentierten sich häufiger mit perianalen Fisteln: 62% vs. 41% ( $p=0,17$ ).

### **4.2.2 Operationsbezogene Parameter (Tabelle 4)**

#### **4.2.2.1 Notfalleingriffe**

Bei 7 der 62 Eingriffe (11%) handelte es sich um eine notfallmäßig durchgeführte Operation.

#### **4.2.2.2 Voroperationen**

Bei 18 der 62 Resektionen (29%) waren die Patienten voroperiert, d.h., bei ihnen wurden bereits früher intestinale Resektionen durchgeführt.

#### **4.2.2.3 Präoperativer Ernährungszustand**

Ein präoperativer Gewichtsverlust von mehr als 5% des Körpergewichts konnte in 36% der Fälle beobachtet werden (15 von 42 Resektionen mit vorhandenen Daten). 51% (29/41) der Resektionen wurden bei Patienten durchgeführt, die eine chronische Anämie aufwiesen. Ein

Hb<13g/dl wurde in 66% (41/62) der Fälle ermittelt. In 13% (8/62) der Fälle konnte eine Hypoalbuminämie festgestellt werden.

#### **4.2.2.4 Medikamentöse Vorbehandlung**

Bei 63% der Resektionen (39/62) standen Patienten zum Zeitpunkt der Operation unter einer Therapie mit systemischen Steroiden, in 10% der Fälle (6/62) handelte es sich um topische Steroide. In 40% (25/62) der Fälle wurden präoperativ Immunsuppressiva verabreicht, Infliximab oder Adalimumab erhielten Patienten bei 7% (4/62) der Resektionen. Bei 87% der Operationen (52/62) erhielten Patienten eine Kombination aus mehreren dieser Medikamente.

#### **4.2.2.5 Befallsmuster (B)**

Das Befallsmuster war nicht stenosierend/nicht perforierend (B1) bei 8 der 62 Resektionen (13%), stenosierend (B2) bei 22 der 62 Resektionen (35,5%) und perforierend (B3) bei 32 der 62 Resektionen (52%). Bei 5/62 Resektionen (8%) wiesen Patienten zum Zeitpunkt der Operation enterokutane Fisteln auf – vier davon waren voroperiert.

#### **4.2.2.6 Intraabdomineller Abszess**

Ein intraabdomineller Abszess konnte bei 17 der 62 Resektionen (27%) nachgewiesen werden.

#### **4.2.2.7 Durchgeführte Resektionen**

Eine Kolonsegmentresektion wurde bei 43 von 61 Resektionen (70%) durchgeführt und eine (Prokto-)kolektomie im Rahmen von 18 Resektionen (30%). 1 Operation konnte retrospektiv nicht klassifiziert werden. Im Rahmen von 77% der Resektionen (48/62) wurde eine Anastomose angelegt, 14/62 Operationen (23%) waren primäre Diskontinuitätsresektionen.

#### **4.2.2.8 Anlage eines Stomas**

Ein Stoma wurde im Rahmen von 22 der 62 Operationen (35%) angelegt, davon 8/62 als protektive proximal einer Anastomose (13%). Am Ende der Nachsorgezeit waren 12 von 50 Patienten (24%) mit vorhandener Information Stomaträger.

#### **4.2.2.9 Resektatlänge**

Die durchschnittliche Resektatlänge betrug 29cm (7 – 95cm). Wie zu erwarten, war die Resektatlänge bei Patienten mit segmentalen Resektionen signifikant kürzer als bei Patienten mit (Prokto-)kolektomie: 23cm vs. 44cm, ( $p=0,004$ ).

#### **4.2.2.10 Mortalität**

Kein Patient verstarb.

#### **4.2.2.11 Postoperative Morbidität**

Der durchschnittliche postoperative stationäre Krankenhausaufenthalt betrug 13,6 Tage. Postoperative Komplikationen traten nach 20 der 62 Operationen auf (32%), dabei handelte es sich bei 14/62 Operationen (23%) um postoperative intraabdominelle septische Komplikationen (IASK).

#### **4.2.2.12 5 – Jahres chirurgische Rezidivrate**

Die 5 - Jahres chirurgische Rezidivrate betrug 22%.

### **4.3 Patientenkollektiv mit Ileokolitis Crohn (L3)**

#### **4.3.1 Patientenbezogene Parameter (Tabelle 3)**

##### **4.3.1.1 Demographie**

Bei 56 Patienten wurden insgesamt 85 Kolonresektionen durchgeführt. Unter ihnen befanden sich 35 Frauen (62,5%) und 21 Männer (37,5%). Das Durchschnittsalter der Patienten zum Operationszeitpunkt lag bei 32 Jahren mit einer Altersspannweite von 14 bis 66 Jahren. Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Symptome der Erkrankung lag bei 20 Jahren mit einer Altersspannweite von 6 - 41 Jahren. 11/56 Patienten (20%) erkrankten mit < 17 Jahren (A1 entsprechend der Montreal - Klassifikation), 44/56 Patienten (79%) zwischen 17 - 40 Jahren (A2) und 1 Patient (2%) mit > 40 Jahren (A3).

##### **4.3.1.2 Anatomische Lokalisation der Erkrankung**

Die anatomische Lokalisation der Erkrankung war bei 20/56 Patienten eine Linkskolitis (36%), bei 7/56 Patienten eine Rechtskolitis (13%), 30% der Patienten (17/56) wiesen eine Pankolitis auf und 12,5% (7/56) eine diffuse Kolitis ohne Proktitis. 12/56 Patienten (21%) wiesen einen proximalen Dünndarmbefall auf. 37/56 Patienten (66%) wiesen einen gleichzeitigen perianalen Befall (Fisteln) auf. Die Linksseitenkolitis trat häufiger in der Gruppe der Patienten auf, die beim Ausbruch der Erkrankung älter als 40 Jahre alt waren. (Linksseitenkolitis in der A1 – Gruppe 27%, in der A2 – Gruppe 36% und in der A3 – Gruppe 100%,  $p=0,037$ ).

##### **4.3.1.3 Familienanamnese**

11/53 Patienten mit entsprechenden Daten (21%) hatten eine positive Familienanamnese hinsichtlich chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.

#### **4.3.1.4 Extraintestinale Manifestationen**

Bei 59% (32/54) der Patienten mit Information trat ein Befall der extraintestinalen Organe auf, davon waren bei 52% (28/54) die Gelenke betroffen und bei 2% (1/54) die Augen. Ein Erythema nodosum wurde bei 13% der Patienten (7/54) diagnostiziert.

#### **4.3.1.5 Rauchen**

26 der 56 Patienten (47%) waren Raucher. 49% der Frauen (17/35) und 43% der Männer (9/21) rauchten in dieser Gruppe. Raucher wiesen keinerlei Besonderheiten bezüglich des Befallsmusters (B) bzw. der Ausbreitung der Kolitis auf. Raucher präsentierten sich häufiger mit perianalen Fisteln: 77% vs. 61 % ( $p=0,25$ ).

### **4.3.2 Operationsbezogene Parameter (Tabelle 4)**

#### **4.3.2.1 Notfalleingriffe**

Bei 18% der Eingriffe (15/85) handelte es sich um eine notfallmäßig durchgeführte Operation.

#### **4.3.2.2 Voroperationen**

Bei 53/85 Resektionen (62%) waren die Patienten voroperiert, d.h., bei ihnen wurden bereits früher intestinale Resektionen durchgeführt. Davon fielen 26 Voroperationen auf Kolonresektionen, alle anderen Voroperationen waren Eingriffe wegen Komplikationen im terminalen Ileum.

#### **4.3.2.3 Präoperativer Ernährungszustand**

Ein präoperativer Gewichtsverlust von mehr als 5% des Körpergewichts konnte in 24% der Fälle beobachtet werden (17 von 70 Resektionen mit vorhandenen Daten). 74% (43/58) der



Resektionen wurden bei Patienten durchgeführt, die eine chronische Anämie aufwiesen. Ein Hb<13g/dl wurde in 66% (50/76) der Fälle ermittelt. In 10% (8/80) der Fälle konnte eine Hypoalbuminämie festgestellt werden.

#### **4.3.2.4 Medikamentöse Vorbehandlung**

Bei 64% der Resektionen mit Information (53/83) standen Patienten zum Zeitpunkt der Operation unter einer Therapie mit systemischen Steroiden und bei 25% (21/83) unter topischen Steroiden. In 48% (41/85) der Fälle wurden präoperativ Immunsuppressiva verabreicht. Infliximab oder Adalimumab erhielten Patienten bei 11% (9/85) der Resektionen. Bei 75% der Operationen (61/81) erhielten Patienten eine Kombination aus oben genannten Medikamenten.

#### **4.3.2.5 Befallsmuster (B)**

Das Befallsmuster war nicht stenosierend/nicht perforierend (B1) bei 6 der 85 Resektionen (7%), stenosierend (B2) bei 31 der 85 Resektionen (36,5%) und perforierend (B3) bei 48 der 85 Resektionen (56,5%). Bei 11/85 Resektionen (13%) wiesen Patienten zum Zeitpunkt der Operation enterokutane Fisteln auf, acht waren voroperiert, zwei erhielten eine präoperative Abszessdrainage und eine Patientin entwickelte eine extrasphinktare (praktisch enterokutane) Fistel von einer Fistel vom mittleren Rektum ausgehend. Zwei Patienten hatten eine enterovesikale Fistel – beide waren voroperiert.

#### **4.3.2.6 Intraabdomineller Abszess**

Ein intraabdomineller Abszess konnte bei 19 der 85 Resektionen (23%) nachgewiesen werden.

#### **4.3.2.7 Durchgeführte Resektionen**

Kolonresektionen wurden im Rahmen von 54/85 (64%) Operationen durchgeführt, 36% (31/85) waren ileokolische Resektionen wegen komplizierter terminaler Ileitis. Eine Kolonsegmentresektion wurde bei 37 von 85 Resektionen (44%) durchgeführt und eine (Prokto-)kolektomie im Rahmen von 17/85 Resektionen (20%). Im Rahmen von 87% der Resektionen (74/85) wurde eine Anastomose angelegt, 11 der 85 Operationen (13%) waren primäre Diskontinuitätsresektionen.

#### **4.3.2.8 Anlage eines Stomas**

Ein Stoma wurde im Rahmen von 22 der 85 Operationen (26%) angelegt, davon 11 (13%) als protektive proximal einer Anastomose. Am Ende der Nachsorgezeit waren 13/54 Patienten mit entsprechender Information (24%) Stomaträger.

#### **4.3.2.9 Resektatlänge**

Die durchschnittliche Resektatlänge betrug 25cm (5 - 77cm). Die Resektatlänge bei Patienten mit segmentalen Resektionen war nicht signifikant kürzer als bei Patienten mit (Prokto-)kolektomie: 23cm vs. 34cm,  $p=0,19$ .

#### **4.3.2.10 Mortalität**

Kein Patient verstarb.

#### **4.3.2.11 Postoperative Morbidität**

Der durchschnittliche postoperative stationäre Krankenhausaufenthalt betrug 17 Tage. Postoperative Komplikationen traten nach 30/85 Operationen (35%) auf, intraabdominelle septische Komplikationen (IASK) nach 19/85 Operationen (22%).

#### **4.3.2.12 5 – Jahres chirurgische Rezidivrate**

Die 5 - Jahres chirurgische Rezidivrate betrug in dieser Patientengruppe 42%.

#### **4.4 Vergleich beider Patientengruppen**

Der statistische Vergleich beider Gruppen (Tabellen 3 und 4) ergab signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit L2 - Befall (Kolitis ohne Ileitis) und Patienten mit L3 - Befall (Ileokolitis). Patienten mit einem L2 - Befall erkrankten später an Morbus Crohn, waren älter zum Zeitpunkt der aktuellen Operation und weniger häufig voroperiert. Patienten in der L3 - Gruppe wiesen signifikant häufiger einen gleichzeitigen Befall des Dünndarms proximal des terminalen Ileums auf bzw. einen perianalen Mitbefall und nahmen präoperativ häufiger topische Steroide ein. Eine Eisenmangelanämie konnte ebenso signifikant häufiger in dieser Gruppe beobachtet werden. Eine Kolonsegmentresektion wurde allerdings häufiger bei Patienten mit einer L2 - Lokalisation durchgeführt. Trotz offensichtlich größerer und früherer Ausdehnung der Erkrankung war die postoperative Komplikationsrate gleich in beiden Gruppen. Auch die Ausdehnung des Kolonbefalls, vor allem die Inzidenz der Pankolitis, war in beiden Gruppen ähnlich. Im weiteren Verlauf unterzogen sich signifikant mehr Patienten der L3 - Gruppe weiteren Darmresektionen (chirurgische Rezidivrate, Abbildung 11).

Variable	Anzahl der Patienten mit positiver Variable / Anzahl der Patienten mit vorhandener Variable	Anzahl der Patienten mit positiver Variable / Anzahl der Patienten mit vorhandener Variable	Signifikanz
	<b>Kolitis Crohn L2</b>	<b>Ileokolitis Crohn L3</b>	
männlich	19/55 (35%)	21/56 (37,5%)	NS
weiblich	36/55 (65%)	35/56 (62,5%)	NS
Alter bei aktueller OP	37 Jahre	32 Jahre	p=0,05
Alter bei Erstsymptomatik	27 Jahre	20 Jahre	p=0,02
A1	12/55 (22%)	11/56 (20%)	NS
A2	36/55 (65%)	44/56 (79%)	NS
A3	7/55 (13%)	1/56 (2%)	NS
positive Familienanamnese	7/48 (15%)	11/53 (21%)	NS
Raucher	21/54 (39%)	26/56 (47%)	NS
männlich	5/18 (28%)	9/21 (43%)	NS
weiblich	16/36 (44%)	17/35 (49%)	NS
extraint. Manifestationen	27/51 (53%)	32/54 (59%)	NS
Gelenke	25/51 (49%)	28/54 (52%)	NS
Haut	6/51 (12%)	7/54 (13%)	NS
Augen	5/51 (10%)	1/54 (2%)	NS

Linkskolitis	20/55 (36%)	20/56 (36%)	NS
Rechtskolitis	9/55 (16%)	7/56 (13%)	NS
Pankolitis	18/55 (33%)	17/56 (30%)	NS
diffuse Kolitis ohne Proktitis	8/55 (14,5%)	7/56 (12,5%)	NS
proximaler Dünndarmbefall	1/55 (2%)	12/56 (21%)	p=0,005
perianaler Befall (p)	26/55 (47%)	37/56 (66%)	p=0,009
Linksseitenkolitis bei			
A1	25%	27%	NS
A2	36%	36%	NS
A3	57%	100%	p=0,037
Stomaträger am Ende der Nachsorgezeit	12/50 (24%)	13/54 (24%)	NS

*Tabelle 3: Vergleich prä- und postoperativer Variablen bei Patienten, die wegen einer Kolitis Crohn (L2) bzw. Ileokolitis Crohn (L3) operiert worden sind, bezogen auf die Anzahl der Patienten.*

Variable	Anzahl der Resektionen mit positiver Variable / Anzahl der Resektionen mit vorhandener Variable	Anzahl der Resektionen mit positiver Variable / Anzahl der Resektionen mit vorhandener Variable	Signifikanz
	<b>Kolitis Crohn L2</b>	<b>Ileokolitis Crohn L3</b>	
B1	8/62 (13%)	6/85 (7%)	NS
B2	22/62 (35,5%)	31/85 (36,5%)	NS
B3	32/62 (52%)	48/85 (56,5%)	NS
enterokutane Fisteln	5/62 (8%)	11/85 (13%)	NS
enterovesikale Fisteln	--	2/85 (2%)	NS
intraabdomineller Abszess	17/62 (27%)	19/85 (23%)	NS
systemische Steroide	39/62 (63%)	53/83 (64%)	NS
präop. Immunsuppression	25/62 (40%)	41/85 (48%)	NS
Infliximab/Adalimumab	4/62 (7%)	9/85 (11%)	NS
topische Steroide	6/62 (10%)	21/83 (25%)	p=0.02
Medikamentenkombination*	52/62 (87%)	61/81 (75%)	NS
Voroperationen	18/62 (29%)	53/85 (62%)	p<0,0001
Anlage eines Stomas	22/62 (35%)	22/85 (26%)	NS
protektives Stoma	8/62 (13%)	11/85 (13%)	NS
Resektatlänge	29 cm	25 cm	NS

präoperativer Gewichtsverlust >5% d. KG	15/42 (36%)	17/70 (24%)	NS
dokumentierte Eisenmangelanämie	29/41 (51%)	43/58 (74%)	p=0,03
Hb – Wert < 13g/dl zum Zeitpunkt der Operation	41/62 (66%)	50/76 (66%)	NS
Hypoalbuminämie	8/62 (13%)	8/80 (10%)	NS
Kolonsegmentresektion	43/61 (70%)	37/85 (44%)	p=0,03
Proktokolektomie	18/61 (30%)	17/85 (20%)	NS
primäre Diskontinuitätsresektion	14/62 (23%)	11/85 (13%)	NS
Kolonresektion	---	54/85 (64%)	
ileokolische Resektion	---	31/85 (36%)	
Anlage einer Anastomose	48/62 (77%)	74/85 (87%)	NS
Notfallindikation	7/62 (11%)	15/85 (18%)	NS
stationärer Aufenthalt	13,6 Tage	17 Tage	NS
Mortalität	0	0	NS
postoperative Morbidität	20/62 (32%)	30/85 (35%)	NS
IASK	14/62 (23%)	19/85 (22%)	NS
5-Jahres chirurgische Rezidivrate	22%	42%	p=0,005

\* - mindestens 2 der Medikamentengruppen (Immunosuppression, Anti-TNF, Steroide), NS – nicht signifikant

*Tabelle 4: Vergleich prä- und postoperativer Variablen bei Patienten, die wegen einer Kolitis Crohn (L2) bzw. Ileokolitis Crohn (L3) operiert worden sind, bezogen auf die Anzahl der Resektionen.*

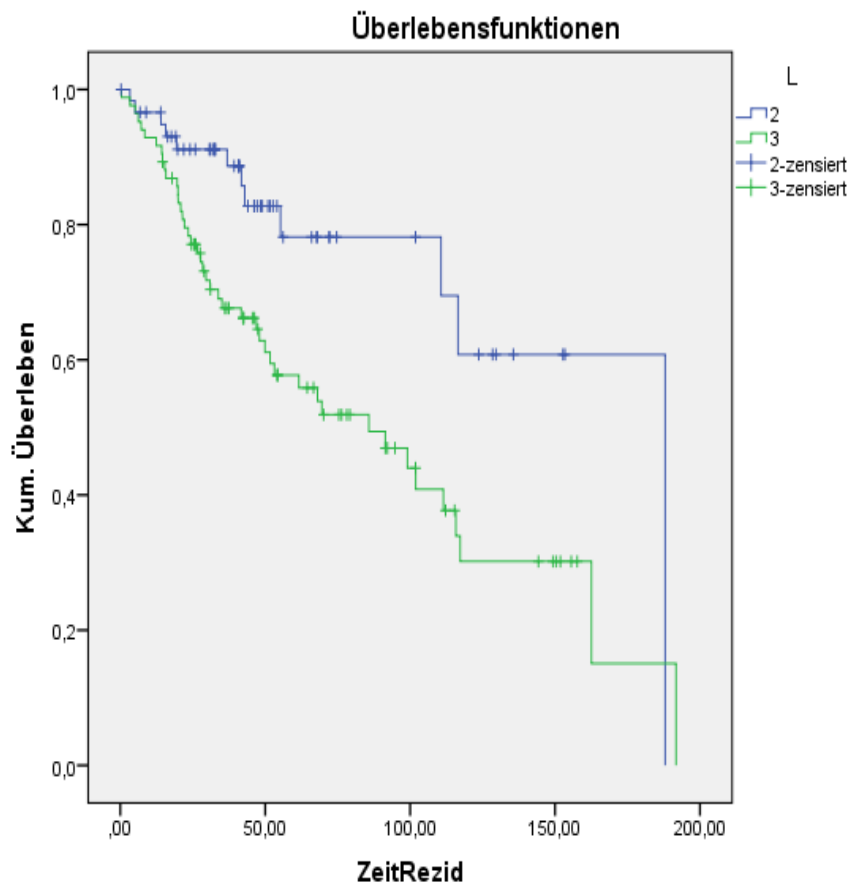


Abbildung 11: Chirurgische Rezidivrate bei Patienten mit Kolitis Crohn (L2) und Ileokolitis (L3) Crohn.

## 4.5 Analyse der postoperativen Morbidität

### 4.5.1 Patienten mit L2 – Befall (Kolitis ohne Ileitis)

In der univariaten Analyse beeinflussten 4 Variablen das postoperative IASK - Risiko. Bei Patienten mit **Kolitis** waren dies Rauchen (8% vs. 28%,  $p=0,06$ ), die Einnahme von Steroiden (14% vs. 35%,  $p=0,06$ ), Jahrgang der Operation (Operation vor 2003 - 7% vs. Operation nach 2003 - 32%,  $p=0,01$ ) und ein perforierendes Befallsmuster (B3) (31% vs. 9%,  $p=0,04$ ). Rauchen und Steroideinnahme wirkten protektiv. In der multivariaten Analyse beeinflusste das perforierende Befallsmuster (B3) (Hazard ratio 6,5 [95% CI: 1,4 – 29,3]) das postoperative IASK - Risiko negativ. Die präoperative Steroideinnahme wirkte dagegen auch in der multivariaten Analyse protektiv (HR 0,23 [95% CI: 0,06 – 0,9]).



#### 4.5.2. Patienten mit L3 - Befall (Ileokolitis)

Insgesamt ergaben sich 2 Variablen in der univariaten Analyse in der Gruppe der **Ileokolitis** – Patienten, die mit einem erhöhten Risiko für postoperative IASK verbunden waren: präoperative Budesonid – Einnahme (47% vs. 18%,  $p=0,01$ ) und eine Operation ohne Stomaanlage (31% vs. 5%,  $p=0,03$ ). In der multivariaten Analyse waren *beide Faktoren* signifikante Risikofaktoren: das Hazard ratio für Budesonid betrug 4,2 [95% CI: 1,3 – 13,8] und für eine Operation ohne Stomaanlage 0,11 [95% CI: 0,01 – 0,96].

Analysierte man das Komplikationsrisiko beider Lokalisationen (L2 und L3) zusammen, so schützte die Stomaanlage vor postoperativen intraabdominellen septischen Komplikationen (HR 0,43). Eine Operation nach dem Jahr 2000 war dagegen mit einer erhöhten IASK - Rate assoziiert (HR 2,8). Die Budesonideinnahme war ein Risikofaktor und die systemische Steroideinnahme ein protektiver Faktor in der univariaten, jedoch nicht in der multivariaten Analyse.

#### 4.6. Langzeitergebnisse

Nachsorgedaten konnten nach 145 der 147 Operationen erhoben werden (Nachsorgerate von 99%). Die mittlere Nachsorgezeit betrug 76,8 Monate. Während der Nachsorgezeit verstarben 7 Patienten, fünf in der L2 - und zwei in der L3 - Gruppe. Alle verstorbenen Patienten waren Raucher. Zwei Patienten starben mit 31 bzw. 48 Jahren an Sepsis als Langzeitfolge postoperativer Komplikationen, ein Patient starb mit 68 Jahren in einem auswärtigen Krankenhaus nach einer Operation wegen einer Kolonperforation, ein Patient starb mit 47 Jahren am Crohn - assoziierten Rektumkarzinom, eine Patientin starb mit 50 Jahren an einem Mammakarzinom, eine Patientin starb mit 47 Jahren an einem Vulvakarzinom, ein Patient starb mit 39 Jahren an einem peritonealem Mesotheliom. Die Mortalität war signifikant erhöht bei Rauchern ( $p=0,028$ , Abbildung 12) und bei Männern ( $p=0,028$ , Abbildung 13).

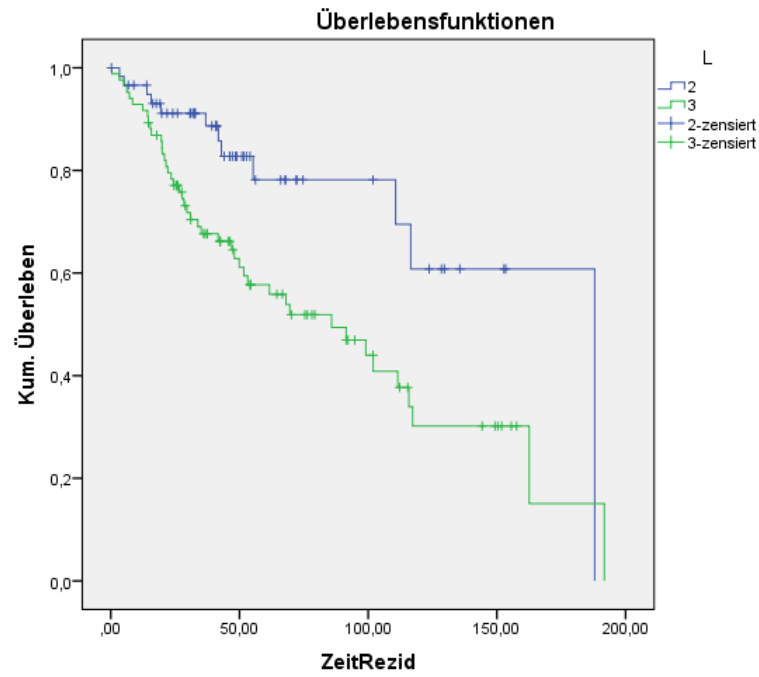


Abbildung 12: Erhöhte langfristige Mortalität bei Rauchern ( $p=0,028$ ).

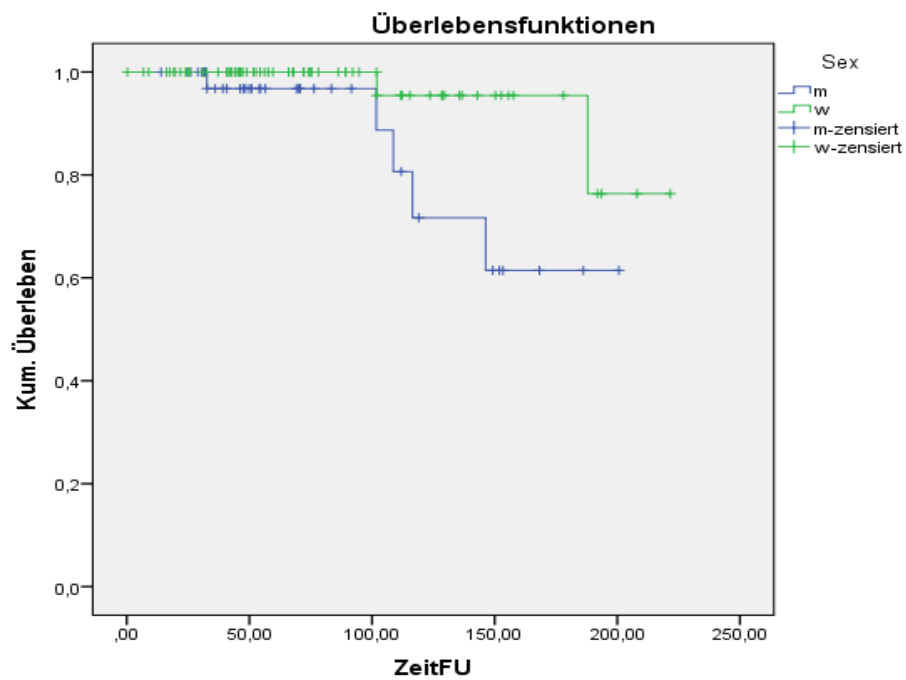


Abbildung 13: Erhöhte langfristige Mortalität bei Männern ( $p=0,028$ ).

Wir verglichen außerdem die Langzeitüberlebensdaten der Patienten, die wegen Ileitis (L1) operiert wurden mit Patienten der Operationsindikationen (Ileo-)Kolitis (L2-L3). Dabei hatten Patienten mit Kolitis (L2) mit 20% eine signifikant höhere 10 - Jahres Mortalitätsrate als Patienten mit Ileitis (L1) mit 4% und Patienten mit Ileokolitis (L3) mit 9% ( $p=0,038$ , Abbildung 14). Auch unterschieden sich signifikant die Todesursachen: postoperative Komplikationen im Bereich der ileokolischen Anastomose waren die führenden Todesursachen in Gruppe L1 und L3, Malignitäten dagegen in der Gruppe L2.

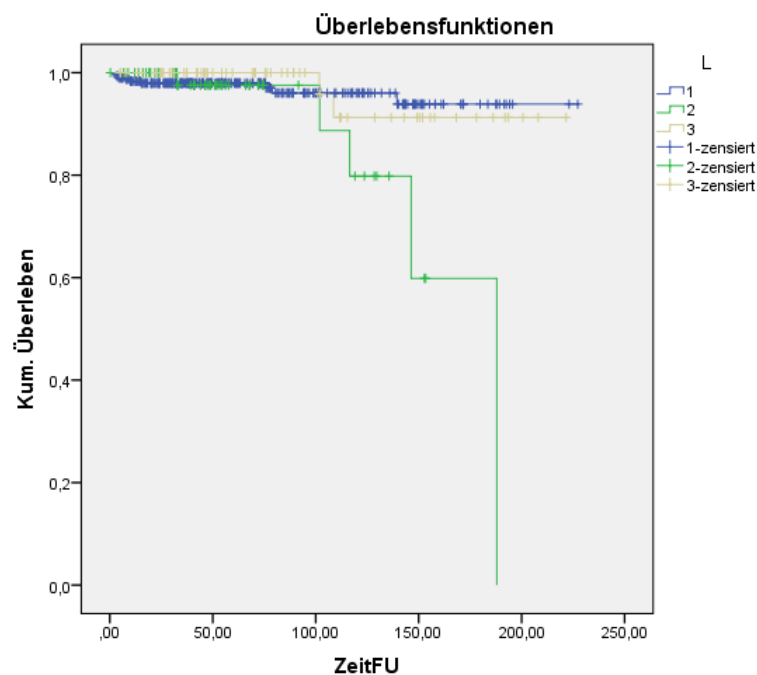


Abbildung 14: Langzeitmortalität in Abhängigkeit von der Krankheitslokalisation.

In der multivariaten Analyse waren männliches Geschlecht (Hazard ratio 3,8, 95% CI 1,2 – 11,9), Rauchen (HR 3,5, 95% CI 1,1 – 11,4) und ein Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung von  $> 40$  Jahren (HR 3,7, 95% CI 1,4 – 9,5), nicht jedoch die Lokalisation der Erkrankung, mit schlechterem Überleben assoziiert. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Todes war in allen drei Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (L1: 55,2 Jahre, L2: 50,5 Jahre, L3: 38 Jahre bei 2 Todesfällen in der L3 - Gruppe).

#### 4.6.1 Chirurgische Rezidive bei Patienten mit L2 – Befall (Kolitis ohne Ileitis)

Die 1-, 3-, 5- und 10 - Jahres *chirurgische Rezidivrate* betrug 3%, 9%, 22% und 39%.

Folgende Faktoren waren in der univariaten Analyse signifikant mit einem **erhöhten Rezidivrisiko** assoziiert (5 - Jahres Rezidivrate):

- nicht stenosierende/nicht perforierende OP - Indikation (B1) (43% vs. 20%)
- männliches Geschlecht (41% vs. 14%)
- Nicht - Raucher (38 % vs. 0%)
- vorausgegangene Darmresektionen (41% vs. 15%)
- andere als Links - Kolitis (41% vs. 5%)
- Pankolitis (40% vs. 11%)

In der multivariaten Analyse blieb lediglich eine vorausgegangene Darmresektion Risikofaktor für erneute Darmresektionen (Hazard Ratio 6,2 [95% CI: 1,6 – 25,7]).

#### 4.6.2 Chirurgische Rezidive bei Patienten mit L3 - Befall (Ileokolitis)

Die 1-, 3-, 5- und 10 - Jahres *chirurgische Rezidivrate* betrug in dieser Patientengruppe 7%, 32%, 42% und 70%.

Folgende Faktoren waren in der univariaten Analyse signifikant mit einem **erhöhten Rezidivrisiko** assoziiert (5 - Jahres Rezidivrate):

- eine ileokolische Resektion (52% vs 36%)
- Segmentresektion im Vergleich zu (Prokto-)kolektomie (51% vs. 7%)
- Alter < 35 Jahre zum Zeitpunkt der Operation (50% vs. 25%)
- perianale Fisteln (49% vs. 22%)
- Vorliegen einer Proktitis (60% vs. 24%)
- präoperativer Gewichtsverlust >5% des Körpergewichts (55% vs. 38%)

In der multivariaten Analyse war die Segmentresektion (HR 2,9 [95% CI: 0,9 – 8,7]) der einzige Risikofaktor für ein chirurgisches Rezidiv.

#### **4.7 Risikofaktoren, eine Stomaanlage zu benötigen**

##### **4.7.1 Patienten mit L2 - Befall (Kolitis ohne Ileitis)**

Das höchste Risiko, im Rahmen der Operation Stomaträger zu werden, hatten in der univariaten Analyse:

- Patienten mit perianalen Fisteln (46% vs. 25%)
- männliche Patienten (50% vs. 27%)
- Patienten mit Proktitis (56% vs. 16%)
- Patienten, die notfallmäßig operiert wurden (71% vs. 31%)
- Patienten mit nicht stenosierender/nicht perforierender Indikation (B1) (75% vs. 30%)
- Patienten, die Immunsuppressiva oder Biologika präoperativ einnahmen (48% vs. 27%)
- Patienten mit vorausgegangenen Darmresektionen (50% vs. 29%)
- Patienten mit Pankolitis (59% vs. 23%)

In der **multivariaten Analyse** waren folgende Faktoren signifikant mit einem erhöhten Risiko assoziiert, während der Darmresektion Stomaträger zu werden:

- perianale Fisteln (Hazard Ratio 4,7 [95% CI: 1,1 – 20,1])
- männliches Geschlecht (HR 5,9 [95% CI: 1,2 – 28,0])
- vorausgegangene Darmresektionen (HR 4,3 [95% CI: 0,8 – 22,9])
- Vorliegen einer Proktitis (HR 12,0 [95% CI: 2,5 – 56,8])

Wir haben außerdem das Risiko kalkuliert, am Ende der Nachsorgezeit Stomaträger zu bleiben. In der multivariaten Analyse waren folgende Faktoren mit einem höheren Risiko assoziiert:

- perianale Fisteln (HR nicht messbar)
- Operation wegen inflammatorischen Befallsmusters (B1) (HR nicht messbar)

#### 4.7.2 Patienten mit L3 - Befall (Ileokolitis)

Das höchste Risiko, im Rahmen der Operation Stomaträger zu werden, hatten in der univariaten Analyse:

- Patienten mit Proktitis (37% vs. 16 %)
- Alter > 35 Jahre (37% vs. 21%)
- Patienten mit nicht stenosierender/nicht perforierender OP - Indikation (B1) (83% vs. 21%)
- Patienten mit Pankolitis (41% vs. 19%)

In der **multivariaten Analyse** waren folgende Faktoren signifikant mit einem erhöhten Risiko assoziiert, während der Darmresektion Stomaträger zu werden:

- Alter > 35 Jahre (Hazard Ratio 3,2 [95% CI: 1,0 – 9,7])
- inflammatorisches Befallsmuster (B1) (HR 25,4 [95% CI: 2,4 – 266,6])
- Vorliegen einer Proktitis (HR 3,1 [95% CI: 1,0 – 9,7])

Wir haben außerdem das Risiko kalkuliert, am Ende der Nachsorgezeit Stomaträger zu bleiben. In der multivariaten Analyse waren folgende Faktoren damit assoziiert:

- perianale Fisteln (Hazard Ratio 13,0 [95% CI: 1,1 – 154,5])
- Erkrankungsalter 17 - 40 Jahre (A2) (HR 41,7 [95% CI: 2,8 – 617,2])
- Pankolitis (Hazard Ratio 116,8 [95% CI: 11,7 – 1160,3])

#### 4.7.3 Beide Gruppen zusammen (L2 + L3)

In der **multivariaten Analyse** waren folgende Faktoren signifikant mit einem erhöhten Risiko assoziiert, im Rahmen der Darmresektion Stomaträger zu werden:

- perianale Fisteln (Hazard Ratio 3,7 [95% CI: 1,1 – 12,6])
- inflammatorisches Befallsmuster (B1) (HR 12,2 [95% CI: 2,6 – 56,8])
- Vorliegen einer Proktitis (HR 2,4 [95% CI: 0,9 – 6,3])

Wir haben außerdem das Risiko kalkuliert, am Ende der Nachsorgezeit Stomaträger zu bleiben. In der multivariaten Analyse waren folgende Faktoren mit einem erhöhten Risiko assoziiert:

- perianale Fisteln (Hazard Ratio 6,4 [95% CI: 1,7 – 24,2])
- inflammatorisches Befallsmuster (B1) (HR 15,8 [95% CI: 2,5 – 98,1])
- Pankolitis (HR 19,2 [95% CI: 6,2 – 60,0])

## **5. Diskussion**

Das Krankheitsbild Morbus Crohn wurde erstmals 1932 von Crohn und Ginzburgh als „Regionale Ileitis“ beschrieben (9). 1959 erkannten Morson und Lockhart-Mummery, dass ein Dickdarmbefall im Rahmen eines Morbus Crohn von einer Kolitis Ulcerosa abzugrenzen ist und als eigenständige Entität angesehen werden muss (13). Im Gegensatz zur Kolitis Ulcerosa kann jedoch ein Dickdarmbefall bei Morbus Crohn sowohl isoliert, als Kolitis Crohn, als auch in Kombination mit einer terminalen Ileitis, als Ileokolitis Crohn, auftreten. Die vorliegende Arbeit setzt sich grundlegend mit diesen beiden Krankheitsverläufen auseinander und vergleicht sie miteinander. Es wird versucht, Unterschiede in der chirurgischen Therapie zu erörtern, Risikofaktoren hinsichtlich postoperativer Morbidität zu diskutieren und Risikofaktoren für das chirurgische Rezidiv herauszuarbeiten. Dabei fällt der Fokus vor allem auf die Patientengruppe mit Kolitis Crohn. Die Grundlage der vorliegenden Untersuchung bildeten 55 Patienten mit Kolitis Crohn (L2), bei denen 62 Resektionen durchgeführt wurden und 56 Patienten mit Ileokolitis Crohn (L3), bei denen 85 Resektionen durchgeführt wurden. Im Weiteren sollen alle relevanten perioperativen Parameter und Faktoren diskutiert werden.

### **5.1 Vergleich beider Krankheitsentitäten**

#### **5.1.1 Anamnestische Daten**

##### **5.1.1.1 Familienanamnese**

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass genetische Komponenten bei der Entwicklung von Morbus Crohn nicht ausgeschlossen werden dürfen (35,120). Ermittelt werden konnte eine Konkordanz unter Familienmitgliedern vor allem bei ilealer (121-123) und ileokolischer Krankheitslokalisation (123). Viele Studien belegen, dass sich sehr oft ein familiärer Hintergrund vor allem bei Patienten finden lässt, die sehr jung bei Diagnosestellung sind (20,45,124), bei Patienten mit ausgedehnter Erkrankung und bei Patienten mit komplizierteren Krankheitsverläufen (123), bei denen auch mehr chirurgische Eingriffe erforderlich sind (124). Brant et al. konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass die beiden Mutationen im NOD2 - Gen, welche für die Erkrankung verantwortlich gemacht werden, einerseits mit einem erhöhten Risiko eines frühen Krankheitsbeginns und andererseits mit



einem ilealen Befallsmuster assoziiert sind, jedoch auch mit einem geringeren Risiko, an einer isolierten Kolitis Crohn zu erkranken (20). Die Inzidenz von Morbus Crohn unter Familienmitgliedern wird in der Literatur mit 10 – 15 % angegeben (125). In etwa ebenso viele Patienten wiesen auch in unserer Arbeit einen familiären Hintergrund auf. Davon zeigten sich mit 21% etwas mehr Ileokolitis - Patienten als Kolitis – Patienten mit 15% davon betroffen.

#### **5.1.1.2 Geschlechterverteilung**

Betrachtet man die Geschlechterverteilung von Morbus Crohn, zeigen verschiedene Untersuchungen ein leichtes Überwiegen des weiblichen Geschlechts. Autoren geben einen Gesamtanteil an Morbus Crohn erkrankter Patientinnen an, der zwischen 54 und 62% liegt (126-129). Als Ursache werden hormonelle Einflüsse und der Einfluss des X - Chromosoms vermutet (130,131). Auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva soll keine unwesentliche Rolle spielen (132,133), vor allem deswegen, weil der Anteil weiblicher Patienten besonders in den 1960er und 1970er Jahren rapide zugenommen hat (127). Rhodes et al. sahen sogar eine bevorzugte Entwicklung einer Kolitis Crohn bei Patientinnen, die vor Diagnosestellung die Pille einnahmen (134). Ebenso soll es einen Zusammenhang mit der steigenden Anzahl von Raucherinnen geben (135,136), da der Effekt des Rauchens das Risiko der Entwicklung eines Morbus Crohn bei Frauen im Gegensatz zu Männern erhöht (137). Nichtsdestotrotz findet sich in einigen Studien auch ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts (138-140). Betrachtet man die beiden Krankheitsentitäten Kolitis Crohn bzw. Ileokolitis Crohn getrennt voneinander, scheint bei erster der Anteil erkrankter weiblicher Patienten, besonders sehr junger und älterer Frauen, bei zweiter der Anteil erkrankter männlicher Patienten höher zu sein (68,141). Die eigene Analyse ergab sowohl innerhalb der Kolitis - Gruppe, als auch innerhalb der Ileokolitis - Gruppe mit 63 - 65% einen deutlich höheren Frauenanteil.

#### **5.1.1.3 Alter bei Erstersymptomatik**

Durchschnittlich sind Patienten mit Morbus Crohn bei Diagnosestellung 22 bis 32 Jahre alt (142-144). Lakatos et al. ermittelten einen Altersdurchschnitt bei Erstdiagnose von 31,6 Jahren für Kolitis Crohn - Patienten und von 26,6 Jahren für Ileokolitis Crohn – Patienten

(145). Andersson et. al. stellten einen Altersanstieg bei Erstdiagnose für Kolitis – Patienten um 4,5 Jahre im Vergleich 1970er und 1980er Jahre fest (146). Insgesamt soll das durchschnittliche Erkrankungsalter für Morbus Crohn - Patienten ansteigen (142,147,148). In der eigenen Untersuchung ergab die Ermittlung des Durchschnittsalters zum Zeitpunkt von Primärsymptomen, d.h. vom Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome, die mit Morbus Crohn in Verbindung gebracht werden konnten, in der Kolitis – Gruppe 27 Jahre und in der Vergleichsgruppe 20 Jahre. Die Altersdifferenz zu oben genannten Studien ist darauf zurückzuführen, dass in veröffentlichten Studien auf den mehr objektivierbaren Parameter „Alter bei Diagnosestellung“ zurückgegriffen wird, da das Auftreten erster Symptome als Parameter oftmals schwierig nachzuvollziehen ist. Dennoch liegen unsere Ergebnisse durchaus im Bereich genannter Studien, da bei Morbus Crohn Zeitintervalle von bis zu 420 Monaten vom Auftreten erster Symptome bis zur Feststellung der korrekten Diagnose beschrieben werden (149). Betrachtet man die Altersverteilung gemäß Montreal - Klassifikation, liegt das Hauptmanifestationsalter in beiden Patientengruppen bei A2 (17 - 40 Jahre), (L2 65% vs. L3 79%). Auffällig war, dass in der Gruppe der Kolitis - Patienten Primärsymptome bei 7 Patienten auftraten, die älter als 40 Jahre alt waren (A3L2 – 13%), der älteste Patient war 69 Jahre, in der Ileokolitis - Gruppe war der älteste Patient 41 Jahre alt (A3L3 – 2%). Wird die Diagnose sowohl einer Ileokolitis Crohn als auch einer Kolitis Crohn in sehr jungen Lebensjahren gestellt, könnte dies genetisch begründet werden (124,150).

#### **5.1.1.4 Alter bei Operation**

Hinsichtlich des Alters beim ersten chirurgischen Eingriff unterschieden sich ebenfalls beide Gruppen. Kolitis - Patienten wurden durchschnittlich mit 37 Jahren erstmals operiert, Ileokolitis - Patienten mit 32 Jahren. Diese Daten decken sich gut mit einer Untersuchung von Weiger et. al. Er fand bei einem Vergleich beider Patientengruppen ein Alter beim ersten chirurgischen Eingriff von 35 Jahren bei L2 - Patienten bzw. von 32 Jahren bei L3 - Patienten (151). Daraus wird deutlich, dass sich Ileokolitis – Patienten früher operieren lassen müssen als Kolitis – Patienten, wenn man das Zeitintervall vom durchschnittlichen Erkrankungsalter bis zum ersten chirurgischen Eingriff betrachtet. Begründet wird dies mit einer länger anhaltenden, wirksameren medikamentösen Therapie am ileozökalen Übergang. Auch in einer Studie von Lind et al. wird dieser Zusammenhang deutlich (152). Soucy et al. ermittelten dagegen ein Zeitintervall bei Kolitis – Patienten von im Durchschnitt 7,7 Jahren. Dieses lag

damit unter dem Zeitintervall der Ileokolitis - Patienten mit durchschnittlich 13 Jahren (68). Andersson et al. konnten feststellen, dass sich die Zeitspannen über die Jahrzehnte erhöht haben (146), was sich, wie bereits erwähnt, mit einer in den Vordergrund gerückten konservativen Therapie und einer in den letzten Jahren tendenziell eher zurückhaltenderen Indikationsstellung zur operativen Therapie begründen lässt. Einige Studien behaupten, dass ein junges Alter zum Zeitpunkt der ersten Operation das Risiko eines chirurgischen Rezidivs erhöht (60). Für die Ileokolitis – Gruppe traf dies auch in unserer Untersuchung zu.

#### **5.1.1.5 Rauchen**

Einer der am besten untersuchten Umweltfaktoren, der sich in vielerlei Hinsicht negativ auf die Entstehung, die Entwicklung und den Verlauf der Erkrankung auswirkt, ist das Rauchen. Somerville et. al konnten 1984 erstmals zeigen, dass Patienten mit Morbus Crohn signifikant häufiger Raucher waren als andere Patienten (153). Verglichen mit Nichtrauchern, entwickeln rauchende Patienten häufiger klinische Rezidive (154-156) und Komplikationen (21), weisen eine höhere Hospitalisationsrate auf, benötigen öfter einen chirurgischen Eingriff (117,118), häufiger Steroide und Immunsuppressiva (119). Rauchen ist außerdem erwiesenermaßen ein Faktor, der die postoperative chirurgische Rezidivgefahr erhöht (21,117,157). Hinsichtlich der Auswirkungen auf die Krankheitslokalisation besteht jedoch Uneinigkeit. Einige Autoren sahen Rauchen eher in Verbindung mit einer ilealen bzw. ileokolischen Entzündungslokalisation, andere konnten wiederum keine Zusammenhänge feststellen (21,119,145,155,158-161). Benoni et al. sahen bei Rauchern eine bevorzugte Involvierung des Ileums (162), Russel et al. führten das auf einen gewissen Schutzeffekt des Rauchens auf das Kolon zurück (17). In der eigenen Untersuchung waren mehr Patienten mit Ileokolitis als mit Kolitis Raucher (47% vs. 39%), in der unmittelbaren perioperativen Zeit konnten wir keine negativen Auswirkungen des Rauchens feststellen – das postoperative Komplikationsrisiko oder das Risiko Stomaträger zu werden und zu bleiben waren nicht erhöht. Allerdings präsentierten sich Raucher häufiger mit perianalen Fisteln. Die wohl gravierendste Auswirkung des Rauchens auf Patienten mit Morbus Crohn mit Dickdarmbefall ist die langfristig deutlich erhöhte Mortalität und vermutlich auch ein höheres Malignitätsrisiko. Aus diesem Grund sollte Patienten mit (Ileo-)Kolitis Crohn das Rauchen genauso abgeraten werden wie Patienten mit Ileitis Crohn.

### 5.1.1.6 Medikamentöse Vorbehandlung

Nahezu jeder Patient mit Morbus Crohn wird präoperativ medikamentös behandelt, nur etwa 10% der Patienten erhalten keine Medikation (163,164). 5-ASA-Präparate, das topische Steroid Budesonid und systemische Steroide werden bei mild bis moderatem Krankheitsgeschehen eingesetzt (165,166), dabei wird die Langzeiteinnahme von Kortikosteroiden bekannterweise von starken Nebenwirkungen begleitet. Azathioprin und 6-Mercaptopurin zeigen gute Erfolge bei Patienten, bei denen systemische Kortikosteroide fehlschlagen oder die bereits Abhängigkeitserscheinungen zeigen (167-169). Infliximab und Anti-TNF-alpha-Präparate induzieren und erhalten die Remission (170-172). Mit Infliximab als Langzeittherapeutikum kann ein Ausschleichen von Kortikosteroiden erreicht werden (171,173). Der Anteil präoperativ mit Kortikosteroiden behandelter Patienten schwankt in verschiedenen Studien zwischen 41 und 75% (163,164,174-177), in der eigenen wurden ca. jeweils 2/3 der Resektionen bei Patienten durchgeführt, die unmittelbar vor der Operation eine systemische Steroidtherapie erhielten. Der hohe Anteil beruht darauf, dass hierzulande traditionell ein chirurgischer Eingriff durch eine intensivere konservative Therapie möglichst hinausgezögert werden soll. In einigen Untersuchungen wird die präoperative Einnahme von Steroiden mit einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate und einer schlechteren Anastomosenheilung am Kolon in Verbindung gebracht (175,178,179), noch mehr Studien konnten diese Assoziation jedoch nicht nachweisen (180-188). El Hussuna et al. zeigten, dass lediglich hoch dosierte Steroide die Häufigkeit intraabdomineller septischer Komplikationen erhöht (189). Die Wundinfektionsrate scheint jedoch unter Steroidgabe auf jeden Fall erhöht zu sein (190,191). Budesonid ist bei geringeren Nebenwirkungen nur im Bereich des terminalen Ileums bzw. proximalen Kolons wirksam und ermöglicht eine hohe Wirkstoffkonzentration an der entzündeten Darmschleimhaut (192). In unserem Patientenkollektiv wurden 25% der Resektionen bei Ileokolitis - und 10% der Resektionen bei Kolitis – Patienten durchgeführt, die dieses Medikament präoperativ einnahmen. Festgestellt werden konnte, dass die präoperative Budesonid-Einnahme bei Patienten mit Ileokolitis (L3) signifikant mit einem erhöhten Risiko postoperativer intraabdomineller septischer Komplikationen assoziiert war. Dieser Einfluss auf die postoperative Morbidität wurde in der Literatur so bisher noch nicht beschrieben. Möglicherweise ist in unserer Untersuchung der negative Effekt von Budesonid durch den hohen Anteil von Patienten der L3 – Gruppe, die dieses Medikament präoperativ verabreicht bekamen, besser demaskiert worden als in vergleichbaren Studien mit weniger Patienten (184). Es bleibt also abzuwarten, ob sich dieser

Befund auch in weiteren Studien nachvollziehen lässt. Probleme beim Vergleich von Studien untereinander und mit den eigenen Ergebnissen ergeben sich vor allem daraus, dass es keine Untersuchungen gibt, die erstens zwischen systemischen und topischen Steroiden differenzieren oder sogar beide miteinander vergleichen und zweitens bislang keine Studien existieren, die den Einfluss von Steroiden auf die postoperative Morbidität bei unterschiedlichen Krankheitslokalisationen untersucht haben. Was den Einfluss von Steroiden auf das Kolon bei Morbus Crohn betrifft, gibt es ebenfalls nur wenige Untersuchungen. Eine klinische Studie von Allsop et al. (193) konnte diesbezüglich keinen Einfluss von Steroiden auf die postoperative septische Komplikationsrate nach Operationen am Kolon nachweisen, wobei hier Kolitis Ulcerosa und Morbus Crohn gemeinsam betrachtet wurden. Mit der Einführung der Immunsuppressiva Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat und Cyclosporin A sowie der Anti-Tumornekrosefaktoren Adalimumab und Infliximab wurden in den letzten 2 Jahrzehnten neue konservative Behandlungsmethoden entwickelt (194,195). Diesen Trend konnten auch wir beobachten: 40 - 48% der Resektionen wurden unter einer laufenden Immunsuppression durchgeführt, 75% der Resektionen bei Ileokolitis – Patienten unter einer Kombination der aufgeführten Präparate, 87% bei Kolitis – Patienten. Sicherlich noch mehr Patienten hatten eine dieser Medikamentengruppen in den letzten Monaten präoperativ eingenommen, was jedoch in unserer Studie nicht erfasst wurde. Auch wenn die Einführung der Immunsuppressiva und vor allem der Anti-TNF-Medikamente eine Remissionsinduktion und -erhaltung erst ermöglichte und so die Behandlung der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen radikal zum positiven veränderte (196), sollten auch kritische Aspekte der heutigen Vielfalt der konservativen Therapie diskutiert werden. Vor allem bei Patienten, deren Phänotyp mit hoher Wahrscheinlichkeit eine operative Therapie erfordern wird (v.a. perforierende Komplikationen), könnte die Hinauszögerung der operativen Therapie durch multiple konservative Therapieversuche zur Erhöhung des perioperativen Risikos führen (197,198). Es muss auch beachtet werden, dass jeder konservative Therapieversuch zeitkonsumierend sein kann. Ein klinischer Effekt ist beispielsweise bei einer Azathioprin- bzw. 6-Mercaptopurin-Therapie erst nach ca. 3 Monaten zu erwarten. Steroide erreichen bei hoher Dosierung oft eine Remission, das langwierige Ausschleichen demaskiert jedoch häufig die Unmöglichkeit, die Remission zu erhalten. Unterstützt durch das befürchtete Risiko des postoperativen Rezidivs, gehen viele Behandler dazu über, die konservative Therapie zu maximieren und die Operation so lange wie möglich hinauszuzögern (186). Cosnes et. al konnten zeigen, dass der Einsatz von Immunsuppressiva weder die Anzahl intestinaler Resektionen verringert noch mit einem

geringeren Auftreten stenosierender oder perforierender intestinaler Komplikationen zu rechnen ist (199). Eine Reihe von Studien, teilweise populationsbasiert, geben Hinweise darauf, dass durch den breiten Einsatz der Anti-TNF-Medikamente die Operationsnotwendigkeit reduziert wird. Costa et al. zeigten in einer Metaanalyse eine signifikante Reduktion der Operationshäufigkeit (200). Auch Feagan et al. demonstrierten in einer posthoc-Analyse des CHARM Trials eine niedrigere Operationsinzidenz unter dauerhafter Adalimumab-Therapie (201). Vester - Andersen et al. bestätigten diesen Trend der reduzierten Operationshäufigkeit mit zunehmendem Anti-TNF- Einsatz in einer dänischen populationsbasierten Studie von 2014 (202). Schnitzler et al. ermittelten ebenso einen reduzierten Bedarf an intestinalen Resektionen bei Patienten, die mit Infliximab behandelt wurden (203). Die detaillierte Analyse dieser sowie zahlreicher weiterer Studien zeigt jedoch, dass die Anzahl der Operationen für eine komplizierte Ileitis trotz des breiten Einsatzes der Anti-TNF-Medikamente unverändert bleibt (127,204). Am besten kann dieser Trend in einer populationsbasierten Studie von Jones et al. beobachtet werden: die Autoren konnten zwar zeigen, dass der Anteil an Kolon - und Rektumresektionen in der Anti-TNF-Ära signifikant sank, der Anteil der Operationen für „Dünndarmfisteln“ aber etwas gestiegen ist (205). Bei letzteren handelte es sich vor allem um Fisteln bei perforierender Ileitis sowohl im Rahmen einer Ileitis (L1) als auch im Rahmen einer Ileokolitis (L3). Auch im eigenen Kollektiv stieg der Anteil der Patienten, welche wegen einer perforierenden terminalen Ileitis und überhaupt wegen perforierender Indikationen reseziert wurden, über die letzten zwei Dekaden stetig an (Tabelle 5).

Zeitraum der Operation	Anzahl der Darm- resektionen im Zeitraum	Patienten mit perforierender terminaler Ileitis (L1B3)  N (%)	Patienten mit perforierender Kolitis (L2B3)  N (%)	Patienten mit perforierender Ileokolitis (L3B3)  N (%)	alle perforierenden Indikationen (B3)  N (%)
1992-1995	76	34 (45%)	2 (3%)	8 (10%)	55 (58%)
1996-2000	104	48 (46%)	4 (4%)	15 (14%)	69 (65%)
2001-2004	128	62 (48%)	10 (8%)	6 (5%)	79 (62%)
2005-2009	166	88 (53%)	16 (10%)	19 (11%)	124 (75%)

*Tabelle 5: Anteil der Patienten mit terminaler Ileitis (L1) am Gesamtkollektiv der Patienten mit Darmresektionen zwischen 1992 und 2009 im eigenen Kollektiv.*

Es lässt sich also festhalten, dass die moderne immunsuppressive und biologische Therapie bei Patienten ohne perforierende Komplikationen die Wahrscheinlichkeit intestinaler Resektionen senkt. Perforierende Komplikationen sollten dagegen früh erkannt und operiert werden, um das operative Risiko und auch das Risiko der medikamentösen Therapie nicht zu erhöhen. Da Patienten mit Kolitis Crohn seltener perforierende Komplikationen entwickeln, dürfte der breitere Einsatz der Immunsuppressiva und Biologika hier häufiger gerechtfertigt sein. Bei Patienten mit Ileokolitis muss jedoch stets beurteilt werden, welche anatomische Lokalisation - Ileitis oder Kolitis - in jeweiliger Situation bei jeweiligem Patienten führend ist. Vor allem bei Schwierigkeiten, die Ileitis - Symptome zu kontrollieren (vor allem Schmerzen im rechten Unterbauch), sollte stets an die häufigen therapierefraktären, perforierenden Komplikationen gedacht werden. Es soll auch stets bedacht werden, dass der perforierende Phänotyp per se bereits sowohl bei Patienten mit terminaler Ileitis als auch bei Patienten mit Kolitis Crohn das postoperative Komplikationsrisiko erhöht (178,184,206,207), was unsere Untersuchung noch einmal unterstreichen soll: in der L2 - Gruppe entwickelten 31% der Patienten mit perforierendem Befallsmuster postoperativ intraabdominelle septische Komplikationen im Gegensatz zu nur 9% mit nicht - perforierendem Phänotyp.

## **5.1.2 Krankheitscharakteristika**

### **5.1.2.1 Ausdehnung des Befalls**

Morbus Crohn befällt überwiegend das terminale Ileum, gefolgt von Kolon und Duodenum. Obwohl eine isolierte Kolitis bei nur ca. 25% der Erkrankten auftritt, ist das Kolon oft im Rahmen einer terminalen Ileitis oder einer perianalen Krankheitsmanifestation in die Erkrankung involviert (76). Bei alleinigem kolischen Befall findet man die in unterschiedlicher Häufigkeit immer wieder auftretenden Entzündungslokalisationen der eher links - bzw. rechtsbetonten Kolitis, Pankolitis bzw. Proktitis. Laut Steele et al. unterliegt das Verteilungsmuster einem gleich bleibenden Schema (208). Demnach leiden 30% der Patienten mit isolierter Kolitis an einer Pankolitis, bei 40% der Patienten findet man eine segmentale Kolitis und bei 30% eine eher links betonte Kolitis (67). Dies deckt sich auch mit unseren Ergebnissen. Eine Pankolitis wurde bei 33% der Kolitis - Patienten festgestellt, eine linksseitig betonte Kolitis bei 36%. Bei Ileokolitis - Patienten konnten wir ähnliche Werte ermitteln: 30% der Patienten wiesen eine Pankolitis und 36% eine eher linksseitig betonte Kolitis auf. Weitere sehr abweichende Angaben findet man in der Literatur (68,209,210), was vor allem an unterschiedlichen Patientenkollektiven und verschiedenen Untersuchungsmethoden (endoskopisch, röntgenologisch, intraoperativ etc.) liegt. Nicht zuletzt wird von vielen Autoren eine zu unscharfe Differenzierung vorgenommen (211). Entscheidend kommt es darauf an, welche Patienten untersucht werden: bei Patienten mit kolorektalem Befall wird man überwiegend eine linksseitige Kolitis feststellen (68,212), junge Patienten leiden eher an einer Pankolitis (74) und ältere weisen eher eine distal bzw. rektal betonte Entzündung auf (73,74). Im eigenen Patientenkollektiv wiesen Patienten der Altersgruppe A3 signifikant häufiger einen linksseitigen Befall auf als Patienten der Altersgruppen A1 bzw. A2. Eine ileokolische Entzündungslokalisation wird meist mit einer rechtsseitigen Kolitis assoziiert sein (68,209,213). In unserer Arbeit erfolgte die Festlegung des Befallsmusters intraoperativ, also visuell, und könnte dahingehend als realistisch betrachtet werden. Allerdings wurde die Aufarbeitung aus Akten heraus vorgenommen, so dass die Erhebung von der Dokumentationsgenauigkeit des jeweiligen Operators abhängig war. Auffallend im eigenen Patientenkollektiv waren die niedrige Rate rechtsseitiger und die hohe Rate linksseitiger Kolitiden im Rahmen eines kombinierten Dünn- und Dickdarmbefalls. Der Befall des Dünndarms proximal des terminalen Ileums, L4 in der Montreal - Klassifikation, tritt insgesamt deutlich seltener auf als die beiden Hauptbefallsmuster terminale Ileitis bzw. Kolitis. Ein jejuno - ilealer Befall findet sich bei 10 - 20% aller Crohn -



Patienten (76), noch weniger Patienten (2%) weisen ein duodenales Befallsmuster auf (214). Meist handelt es sich dabei nicht um einen isolierten Befall sondern einen Mitbefall im Rahmen einer Ileitis, weniger häufig einer Kolitis (214,215). Auch in unserer Untersuchung konnten wir diese Feststellungen machen.

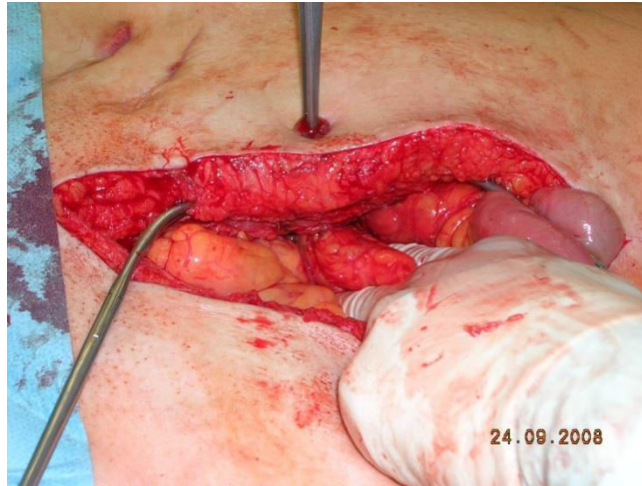
#### **5.1.2.2 Befallsmuster**

Gemäß seines klinischen Verlaufs (*clinical behaviour*) wird Morbus Crohn in drei verschiedene Subtypen unterteilt, die auch Teil der Montreal - Klassifikation darstellen. Dabei handelt es sich um ein vorwiegend „stenosierend/perforierendes“ (in der englischen Literatur auch als „*penetrating*“ bezeichnet) oder „nicht stenosierend/nicht perforierendes“ Erscheinungsbild. Der Subgruppe „nicht stenosierend/nicht perforierend“ (B1) werden gemäß Montreal – Klassifikation Patienten mit unkomplizierter Entzündung ohne Stenosen oder Perforationen, einschließlich Karzinomen und Blutungen zugeordnet. Die Subgruppe „perforierend“ (B3) umfasst Patienten mit intraabdominellen Fisteln, Abszessen und Konglomerattumoren, während mit „stenosierend“ (B2) Patienten mit irreversibler Einengung des Darmlumens definiert werden. Vielfach wurde bestätigt, dass sich die Entzündungslokalisation von Morbus Crohn im Verlauf der Erkrankung kaum verändert, jedoch sein klinisches Verhalten (46,216). So findet man bei Patienten bei Erstdiagnose bei bis zu 70% ein inflammatorisches (nicht stenosierendes/nicht perforierendes) Erscheinungsbild (216), nach 20 Jahren kann man diesem Subtyp nur noch 8% der Patienten zuordnen (46). In der Literatur ist B2 die häufigste Zuordnung unabhängig von der Lokalisation. B3 wird eher mit einem Dünndarmbefall und B1 mit einem Kolonbefall assoziiert. Faktoren, die zu einem komplizierteren Verlauf (B2 und B3) prädisponieren, sind vor allem die Krankheitslokalisierung bei Diagnosestellung und eine anoperineale Mitbeteiligung (46,217,218), was vor allem bei Kolonbefall Einfluss auf die Progression hat (216,219). Die klinische Relevanz einer solchen Einteilung ist Gegenstand von Diskussionen. Einige Autoren behaupten, dass vor allem die Untergruppe B3 mit der Entwicklung von Komplikationen, früherem chirurgischen Eingreifen und früheren Rezidiveingriffen assoziiert ist, da diese eine komplexere und aggressivere Krankheitsform widerspiegelt (220). Andere Autoren konnten diesen Zusammenhang allerdings nicht nachweisen (217,221-224). In unserer Untersuchung wiesen Patienten sowohl in der Kolitis – als auch in der Ileokolitis – Gruppe vor allem die Subtypen B2 und B3 auf, was darauf zurückzuführen ist, dass es sich

um eine chirurgische Population handelte. Lediglich 14 Patienten (9,6%) wurden wegen nicht stenosierender/nicht perforierender Indikationen, meist Therapierefraktärität, operiert.

### **5.1.2.3 Penetrierendes Befallsmuster (B3)**

Interne und externe Fisteln sind häufig auftretende Komplikationen bei Patienten mit Morbus Crohn und entstehen durch die transmurale Entzündung der verschiedenen Darmschichten (194,225). Gefürchtet sind v.a. die durch Fisteln hervorgerufenen entzündlichen Verwachsungen zu benachbarten Strukturen von Dünn- und Dickdarm, sogenannte Konglomerattumoren. Etwa 1/3 der Patienten mit Morbus Crohn entwickeln Fisteln (194), wobei die meisten vom terminalen Ileum ausgehen (225). Besonders häufig treten interne Fisteln auf (83%) – enteroenterale, enterokolische, enterovesikale und enterovaginale (102). 8,7 – 21% % der Erkrankten entwickeln im Laufe ihres Lebens externe, zur Haut führende, enterokutane Fisteln (226). Diese zeichnen sich durch eine hohe Morbiditäts - und Mortalitätsrate von bis zu 33% aus (227,228). Morbus Crohn ist die Krankheit mit den am häufigsten spontan auftretenden enterokutanen Fisteln (Abbildung 15), (229). Mehrheitlich gehen diese vom ileokolischen Übergang aus und entwickeln sich vor allem nach vorausgegangenen Resektionen (102,229-231), was seinen Grund u.a. in der Verletzung des Darmes während der Operation und vor allem im Anastomosenleakage hat (229). Eher spontan treten Fisteln auf, die vom Kolon ausgehen (232). Enterovesikale Fisteln treten mit einer Inzidenz von 1,7 - 7,7% insgesamt seltener auf (233,234) und gehen in aller Regel vom terminalen Ileum und seltener vom Kolon aus (102). Aus unserem Patientenkollektiv wiesen in 13% der Fälle Patienten mit Ileokolitis und in 8% der Fälle Patienten mit Kolitis enterokutane Fisteln auf. Zwei Patienten mit Ileokolitis, aber keine mit Kolitis, wiesen Fisteln zur Blase auf. Die überwiegende Mehrzahl dieser Patienten war voroperiert. Uns liegen keine Daten zu enteroenteralen Fisteln vor, da sich diese in retrospektiven Analysen weniger zuverlässig erfassen lassen, während enterokutane und enterovesikale Fisteln meist gut dokumentiert sind.



*Abbildung 15: Enterokutane Fistel (Pinzette ist in der Fistel platziert) nach vorausgegangener Ileozökalresektion. Die Hand des Operateurs liegt über der fisteltragenden ileokolischen Anastomose.*

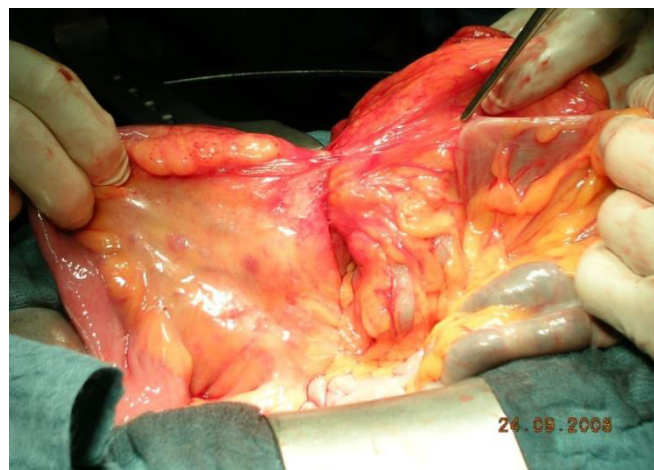
Bereits 1932 beschrieben Crohn und Ginzburg intraabdominelle Abszesse als Merkmal einer regionalen Ileitis (9). Diese können spontan oder nach chirurgischen Eingriffen auftreten, erstere mit einer Inzidenz von 10 - 30% (235-237), und entstehen ebenfalls durch die transmurale Entzündung und Mikroperforation des entzündeten Darmes (20,126,230). Wenn das terminale Ileum oder die Ileozökalregion Ausgangspunkte sind, treten Abszesse auf der rechten Seite des erkrankten Darmes oder an der Stelle einer früheren Anastomose in Erscheinung (235,238,239). Bei Kolitis Crohn haben sie meist ihren Ursprung im Sigma und finden sich im linken unteren Quadranten (240). Infolge eines intraabdominellen Abszesses kann eine intraabdominelle Sepsis auftreten, dessen Inzidenz höher bei kolischem als bei ileozökalem Befall ist (241,242). In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur Inzidenz von Abszessen, was wohl an verschiedenen Definitionen und Patientengruppen liegt. Greenstein et al. beschrieben beispielsweise in einer kleinen Patientengruppe bei 20% der Patienten sowohl mit Kolitis Crohn als auch mit Ileokolitis Crohn Abszesse, wovon jeweils die Hälfte spontan bzw. nach einem chirurgischen Eingriff auftraten (240). In unserer Studie wurden bei 23% der Resektionen bei Ileokolitis – Patienten und bei 27% der Resektionen bei Patienten mit Kolitis präoperativ intraabdominelle Abszesse diagnostiziert. Sehr oft wird in diesen Fällen in unserer Klinik eine CT - gesteuerte Drainage vorgenommen, bevor die Darmresektion durchgeführt wird. Leider kann durch diese Maßnahme das postoperative

Komplikationsrisiko nicht herabgesetzt werden. In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise darauf, dass eine präoperative Abszessdrainage das postoperative Komplikationsrisiko senken soll (206,243). Allerdings beziehen sich diese Studien in überwiegender Zahl der Fälle auf Patienten, die wegen einer Ileitis (L1) operiert wurden. Der protektive Effekt der präoperativen Sepsisreduktion durch eine Abszessdrainage ist bei Patienten mit perforierter Kolitis Crohn möglicherweise geringer.

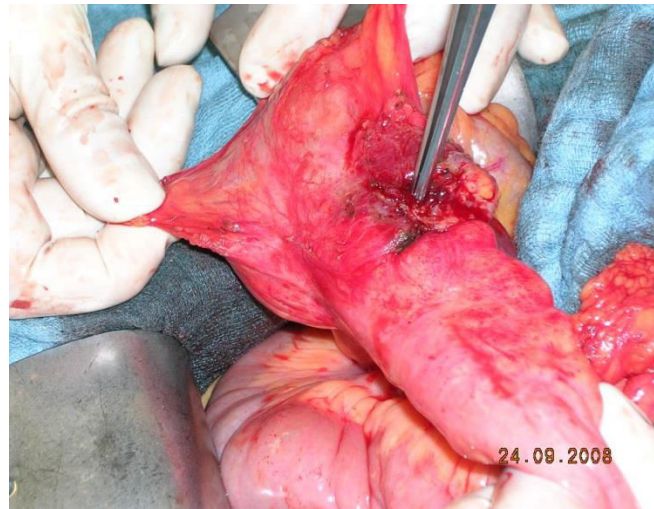
#### **5.1.2.4 Perianale Fisteln**

Perianale Manifestationen im Rahmen eines Morbus Crohn äußern sich als Hautläsionen, Analkanalläsionen, Fisteln und Abszesse (244,245). Traditionell werden derartige Erscheinungsformen überwiegend bei einem Befall des Kolons beschrieben (85,245,246) und weniger häufig bei Patienten mit Ileokolitis bzw. Ileitis (247). Wenn zusätzlich das Rektum involviert ist, kann davon ausgegangen werden, dass nahezu jeder Patient daran erkrankt (85,248). In unserer Untersuchung erfassten wir lediglich perianale Fisteln und Abszesse, da die Feststellung der Inzidenzen von Analkanalstenosen, Fissuren und Marissen in einer retrospektiven Arbeit aufgrund fehlender Operationsindikationen Probleme bereitet, während Daten zu Fisteln und Abszessen meist zuverlässig dokumentiert sind. Die Ergebnisse unserer Untersuchung widersprechen allerdings der Behauptung, dass Ileokolitis - Patienten weniger perianale Manifestationen aufweisen als Kolitis - Patienten: bei Patienten mit Ileokolitis Crohn traten perianale Fisteln im Vergleich zu Patienten mit Kolitis Crohn signifikant häufiger auf (66% vs. 47%). Auch Hancock et al. machten diese Beobachtung (141). Iesalnieks et al. führten dies auf unterschiedliche Patientenkollektive und unterschiedliche Definitionen eines perianalen Fistelleidens zurück (197), Lockhart-Mummery et al. (249) und Karban et al. (250) auf eine zusätzlich distal betonte Entzündung des Kolons im Rahmen einer bestehenden Ileokolitis, womit sich auch unsere Ergebnisse begründen lassen könnten, da eine vergleichsweise hohe Zahl an Patienten mit bestehender Ileokolitis auch eine Proktitis bzw. linksseitige Kolitis aufwiesen. Problematisch kann ein perianaler Morbus Crohn werden, wenn sich daraus ein malignes Geschehen entwickelt. Patienten mit langwierigen analen Fistelleiden haben ein erhöhtes Risiko, an einem perianalen Karzinom zu erkranken (197). Ein weiterer Grund für eine im Vergleich zur Literatur besonders hohe Inzidenz perianaler Fisteln in der L3 - Gruppe ist möglicherweise eine unterschiedlich praktizierte Zuordnung zur L1 - bzw. L3 - Gruppe. Viele Autoren ordnen den Großteil der Patienten mit ileokolischen

Resektionen der L3 - Gruppe zu. Dies trifft vor allem auf diejenigen Patienten zu, welche wegen einer perforierenden Ileitis operiert werden. Bei diesen liegen oft Zökum, Kolon transversum und Kolon sigmoideum fixiert in einen Konglomerattumor (Abbildungen 16a und b), was viele dazu verleitet, dies als einen L3 - Befall zu klassifizieren. Wir ordneten dagegen einen Patienten lediglich dann der L3 - Gruppe zu, wenn ein Dickdarmbefall unabhängig von der Involvierung in einen Konglomerattumor nachweisbar war. Diese Daten ließen sich vor allem aus Koloskopiebefunden zu Beginn der Erkrankung (noch bevor eine perforierende Komplikation auftrat) und nach einer Operation (wenn der entzündliche Konglomerattumor bereits reseziert wurde) ableiten. Somit war der Anteil der L1 - Patienten mit 66% an der Gesamtpopulation der operierten Patienten in unserer Datenbank wesentlich höher als in der Literatur, wo die L3 - Gruppe mit 50 - 70% meist die größte ist (178,180).



*Abbildung 16a: Patientin mit einem entzündlichen Konglomerattumor im Anastomosenbereich bei vorausgegangener Ileozökalresektion. In der Abbildung zeigt sich das Kolon transversum am Konglomerattumor fixiert.*



*Abbildung 16b: Nach Lösen der entzündlichen Adhäsionen findet sich eine Fistel (=Perforation) im Anastomosenbereich, das Kolon per se ist jedoch nicht betroffen.*

#### **5.1.2.5 Extraintestinale Manifestationen**

Allgemein treten im Laufe der Zeit bei chronischen Erkrankungen Begleitscheinungen, sogenannte extraintestinale Manifestationen, auf. Bei Morbus Crohn liegt deren Inzidenz bei 60% und betreffen typischerweise Haut, Augen und Gelenke, wobei die Wahrscheinlichkeit daran zu erkranken steigt, je weiter distal im Darm die Erkrankung lokalisiert ist (80,81). Jeder 4. entwickelt mehr als eine extraintestinale Manifestation (251). Definiert werden diese als entzündliche Veränderungen außerhalb des Gastrointestinaltraktes, bei denen aufgrund der klinischen Assoziation und/oder pathogenetischer Mechanismen ein Zusammenhang mit der entzündlichen Darmerkrankung besteht oder vermutet werden muss (72). Gelenk- und Hauterkrankungen sollen insgesamt häufiger bei Patienten mit Kolitis Crohn auftreten (82,252). Ein durch die Entzündung hervorgerufener Verlust der Barrierefunktion des Darmes wird dafür verantwortlich gemacht. Dadurch wird es im Dickdarm, der auch das Immunsystem aktiviert, einzelnen Substanzen ermöglicht, in den Blutkreislauf zu gelangen und an anderer Stelle andere Krankheitserscheinungen hervorzurufen (157). Hautmanifestationen treten am häufigsten als Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum (Abbildung 4) in Erscheinung (253). Die häufigste Form einer Hautmanifestation ist das Erythema nodosum (254). Diese Veränderung findet sich gewöhnlich im Rahmen eines akuten Schubes der Crohn - Erkrankung (254). Bis zu 15%

aller Morbus Crohn - Patienten entwickeln ein Erythema nodosum (255,256). Ein Zusammenhang wird zwischen einer kolischen Krankheitslokalisation mit oder ohne zusätzlicher ilealer Lokalisation gesehen (254), Farhi et al. sahen sogar einen Zusammenhang mit einer isolierten Kolitis (257). Erkrankungen der Augen äußern sich als Uveitis und Episcleritis und treten meist gemeinsam mit anderen extraintestinalen Manifestationen auf (258). Auch hier sollen häufiger Patienten mit Kolitis bzw. Ileokolitis betroffen sein, als Patienten mit isolierter Ileitis. Eine Immunkomplex – Reaktion mit einem Kolon - Antigen wird hier als Grund angesehen (84). In der eigenen Untersuchung fanden wir etwas niedrigere wie oben erwähnte Inzidenzen extraintestinaler Manifestationen. Möglicherweise war deren Erfassung in unserer chirurgisch - retrospektiv analysierten Population nicht vollständig. Der Anteil derart erkrankter Patienten lag in beiden Gruppen mit 53 bzw. 59% ähnlich hoch. Assoziationen von Gelenk- und Hautmanifestationen zu einem Dickdarmbefall konnten wir jedoch nicht nachweisen. Diese traten jeweils etwas häufiger bei Ileokolitis Crohn – Patienten auf, was daran liegen könnte, dass alle Patienten unseres Patientengutes per se eine Kolitis mit oder ohne Ileitis aufwiesen. Eine Erkrankung der Augen fand sich dagegen überwiegend bei Kolitis Crohn - Patienten.

### **5.1.3 Operationsbezogene Charakteristika**

#### **5.1.3.1 Notfallindikationen**

Durch sein chronisch rezidivierendes Verhalten sollten chirurgische Eingriffe bei Morbus Crohn Notfallindikationen vorbehalten bleiben. Der Anteil notfallmäßig durchgeführter Operationen liegt in verschiedenen Studien bei 19% (259,260). Der Anteil elektiv durchgeführter Operationen wird in der Literatur mit 74,5 – 82% angegeben (174,261-264). Bei Weiger et al. zeigte sich ein höherer Anteil von Elektiveingriffen bei Kolon/Rektumbefall, notfallmäßig durchgeführte Eingriffe wurden dagegen häufiger bei Ileum- sowie gemischter Krankheitslokalisation (Dünndarm u. Kolon/Rektum bzw. verschiedene Dünndarmregionen) vorgenommen, welche auf Perforationen, Peritonitis, Blutungen bzw. einen kompletten Ileus zurückzuführen waren. Weiger et al. schlossen daraus, dass dies Hinweise darauf sind, dass sich ernste Komplikationen besonders häufig im Dünndarm und hier besonders im Ileum abspielen (151). Eine andere Studie bestätigte ebenfalls eine höhere Anzahl Notfallresektionen am Ileum bzw. ileozökalen Übergang (259). In der eigenen Untersuchung wurden 11% der Kolitis - und 18% der Ileokolitis – Eingriffe

unter notfallmäßigen Bedingungen durchgeführt. Allgemein lässt sich sagen, dass die Anzahl von Notfalloperationen bei Morbus Crohn in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen ist (174,222,262,265). In einer zeitlichen Gegenüberstellung der Jahre 1970 – 1990 und 1991 – 1997 konnten Andersson et al. einen Rückgang dieser Eingriffe von 64 auf 25% nachweisen (146). Gründe für die über die Jahre rückläufige Rate scheinen in erster Linie eine in den Vordergrund gerückte vielfältigere medikamentöse Therapie und eine abwartendere Haltung gegenüber Resektionen zu sein. Von Scarpa et al. werden Notfalleingriffe mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit in Verbindung gebracht (266).

### **5.1.3.2 Voroperationen**

In unserer Auswertung wiesen 29% der Patienten mit Kolitis Crohn und 62% der Patienten mit Ileokolitis Crohn in ihrer Vorgeschichte intestinale Resektionen vor dem aktuellen Eingriff auf. In der L3 - Gruppe fiel etwa die Hälfte der Voroperationen auf Komplikationen im terminalen Ileum. Somit war der Anteil der vorausgegangenen Resektionen wegen Veränderungen im Kolon in beiden Gruppen ähnlich. In einer Studie von Michelassi et. al fanden sich ähnliche Werte für beide Patientengruppen (267). Wiederholte chirurgische Eingriffe beschreiben aggressivere Krankheitsverläufe. Ob multiple Voroperationen Einfluss auf die postoperative Rezidivrate haben, ist derzeit noch Gegenstand von Diskussionen und wird in der Literatur bisweilen kontrovers diskutiert. Untersuchungen ergaben erhöhte klinische Rezidivraten nach multiplen Voroperationen (114,268,269) bzw. signifikant erhöhte chirurgische Rezidivraten (268).

### **5.1.3.3 Anlage eines Stomas**

Geschätzt wird, dass zwischen 15 und 30% der Patienten mit Morbus Crohn irgendwann in ihrem Leben ein Stoma benötigen werden (59,60). Langfristig betrachtet, ermittelten Post et. al. ein kumulatives Risiko eines permanenten Stomas von 4,8% nach 10 Jahren und von 13,8% nach 20 Jahren (270). Perianale Fisteln und Abszesse und eine Kolitis Crohn werden als diejenigen Faktoren genannt, die mit einem erhöhten Risiko für den Bedarf eines Stomas einhergehen (267,270). Vor allem scheint aber ein anorektaler Befall ein bedeutender Faktor zu sein, der im Rahmen einer Resektion die Prognose ein Stoma zu erhalten, erheblich erhöht.



So erhielten in Untersuchungen deutlich mehr Patienten mit anorektaler Entzündung ein permanentes Stoma nach Resektionen mit oder ohne Prokterektomie im Vergleich zu Patienten mit limitierten Resektionen (271-273). Zudem besteht bei Patienten, die eine Pankolitis mit anorektalem Befall aufweisen und nicht mehr auf eine medikamentöse Therapie ansprechen (274), bei Patienten mit kurzzeitiger Darmausschaltung und persistierender rektaler bzw. perianaler Entzündung und ebenso bei Patienten, bei denen eine ileorektale Anastomose nach abdominaler Kolektomie angelegt wurde, die aber eine Proktitis oder perianale Entzündung aufweisen, ein erhöhtes Risiko, ein permanentes Stoma zu erhalten (105,275). Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen weitgehend diese Befunde. Das Risiko Stomaträger sowohl während der aktuellen Operation zu werden, als auch am Ende der Nachsorge immer noch Stomaträger zu sein (d.h. es wurde während der Nachsorgezeit keine Stomarückverlagerung durchgeführt bzw. es wurde ein neues Stoma angelegt) wird vor allem durch folgende Faktoren diktiert: Vorliegen perianaler Fisteln, Vorliegen einer Proktitis, Vorliegen einer Pankolitis und eine Darmresektion wegen inflammatorischer (B1, d.h. nicht stenosierender/nicht perforierender) Indikation. Die ersten drei Variablen prognostizieren langfristig die Unfähigkeit, den Stuhlgang zu kontrollieren: Patienten mit Proktitis, Pankolitis und perianalen Fisteln haben im Laufe der Zeit zunehmend Schwierigkeiten, den Stuhlgang wegen der hohen Frequenz imperativen Stuhldrangs, perianaler Schmerzen und Inkontinenz zu kontrollieren. Die prognostische Bedeutung des Befallsmusters B1 als Operationsindikation verdient einen zusätzlichen Kommentar: wenn Patienten wegen eines B1 - Befallsmusters operiert werden, liegen meist eine Therapieresistenz, ein toxisches Megakolon oder eine Blutung vor, oft korreliert die B1 - Indikation auch mit dem Vorliegen einer Pankolitis. Bei diesen Patienten scheinen die segmentalen Resektionen selten zu dauerhafter Kontinenz zu führen. Am Ende der Nachsorgezeit waren in unserer Untersuchung deutlich mehr Patienten, die mit einer B1 - Indikation operiert wurden, als Patienten, die wegen Stenosen oder perforierenden Komplikationen operiert wurden, Stomaträger. Es fanden sich kaum Unterschiede zwischen L2 - und L3 - Gruppe sowohl bezüglich des Risikos, bei der aktuellen Resektion Stomaträger zu werden, als auch bezüglich des Risikos, am Ende der Nachsorge Stomaträger zu sein. Das Vorliegen einer terminalen Ileitis per se ist lediglich mit einem minimal erhöhten Risiko assoziiert, Träger eines permanenten Stomas zu werden (184), somit sind die Risikofaktoren in der L2 - und in der L3 - Gruppe langfristig ähnlich.

## **5.1.4 Laborchemische Parameter**

### **5.1.4.1 Anämie**

Anämien gelten als die häufigsten systemischen Komplikationen bei Morbus Crohn (276,277). Wenn man Anämien mit anderen Komplikationen wie z.B. Arthritiden vergleicht, bekommt man den Eindruck, dass deren Wichtigkeit in Bezug auf die Erkrankung oft unterschätzt wird. Zahlreiche Untersuchungen haben jedoch bestätigt, dass Anämien einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben (278,279), zu häufigeren und längeren Krankenhausaufenthalten beitragen (280,281) und zu einer erhöhten Morbidität führen (282,283). Zusammenhänge zwischen einem erniedrigten Hämoglobin – Spiegel und der Entwicklung postoperativer Komplikationen werden diskutiert (179). Die häufigste Anämieform bei Morbus Crohn ist die Eisenmangelanämie, deren Prävalenz in Abhängigkeit von der Patientenkohorte und vielmehr von der Definition einer Eisenmangelanämie zwischen 36 und 90% angegeben wird (284). Kulnigg et. al gaben eine allgemeine Anämieprävalenz in einer Auswertung von 19 Publikationen von 6,2 – 73,7 % an, höhere Prävalenzen fanden sich vor allem bei älteren und hospitalisierten Patienten (181). Ein gestörter Eisenstoffwechsel ist einerseits auf eine Resorptionsstörung von Eisen zurückzuführen, der durch die Zerstörung der intestinalen Schleimhaut durch den chronisch - entzündlichen Prozess hervorgeht, andererseits verursachen Schleimhautläsionen einen chronischen Blutverlust. Die letztere Ursache könnte vor allem bei Patienten mit Kolitis Crohn die Anämie - Ursache darstellen. Nicht zuletzt können sich auch diätetische Maßnahmen in einer hypochromen mikrozytären Anämie manifestieren (284). Da Eisen im Duodenum und oberen Jejunum resorbiert wird, dürfte angenommen werden, dass größtenteils Patienten, bei denen die Schleimhaut des oberen Gastrointestinaltrakts betroffen ist, eine Eisenmalabsorption entwickeln. Dem können wir mit unseren Ergebnissen jedoch widersprechen. Ein erheblicher Anteil der Resektionen wurde bei Patienten sowohl aus Gruppe L2 als auch aus Gruppe L3 durchgeführt, die zum Zeitpunkt der Operation einen erniedrigten Hb - Wert (L2/L3: 66%) bzw. eine Eisenmangelanämie aufwiesen (L2: 51%, L3: 74%). Patienten mit ileokolischer Krankheitslokalisation scheinen also besonders schwer betroffen zu sein, da Eisenresorptionsstörungen im oberen Gastrointestinaltrakt und Eisen - Verluste im Kolon zugleich pathogenetisch wirken. Gisbert et al. weisen in einem Artikel auf das Problem hin, dass Anämien im Rahmen eines Morbus Crohn eher auf die „leichte Schulter,, genommen werden. Weit verbreitete Ansichten unter den Medizinern sind seinen Recherchen zufolge: Anämien kommen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nicht vor, Eisenmangel ist

selten, bei der Behandlung der Krankheit wird die Anämie korrigiert, nur Eisenmangel verursacht eine Anämie (276). Dass der Bedeutung der Anämie bisweilen noch zu wenig Beachtung geschenkt wird, konnten auch wir in unserer Studie feststellen, nämlich insofern, dass vor allem bei Patienten mit Kolitis Crohn niedrige Hb - Werte nicht als Anämie dokumentiert und möglicherweise inadäquat behandelt wurden.

#### **5.1.4.2 Hypoalbuminämie**

Serumalbumin wird als Marker für den Ernährungsstatus verwendet. Hypoproteinämien treten sehr häufig bei Patienten mit Morbus Crohn auf (285), vor allem während einer akuten Entzündungsphase (286). Hauptgrund einer Hypoalbuminämie ist vor allem der aufgrund der Entzündung zu hohe gastrointestinale Proteinverlust durch die hoch permeable mukosale Membran des Darmes (287). Andere Faktoren wie Malabsorption und Malnutrition, reduzierte hepatische Synthese und ein erhöhter Katabolismus, der durch die Entzündung zustande kommt, Fieber oder die Einnahme von Steroiden kommen ebenfalls in Frage (287,288). Postoperativ spielt ein Mangel an Albumin möglicherweise eine Rolle bei der Entwicklung postoperativer Komplikationen (289). Eine Hypoalbuminämie bei Kolitis Crohn - Patienten ist wohl auf den gastrointestinalen Proteinverlust zurückzuführen (290). In der eigenen Analyse wurden verminderte Albuminwerte bei 10 - 13% der Operationen beider Gruppen festgestellt.

#### **5.1.4.3 Präoperativer Gewichtsverlust**

Mangelernährung und ein damit verbundener Gewichtsverlust stellen häufig Komplikationen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar, Patienten mit aktivem Morbus Crohn sind davon besonders betroffen (291). Die Inzidenz bei nichthospitalisierten Patienten, die einen Gewichtsverlust durch Ernährungsdefizite aufweisen, wird in der Literatur mit 20 - 40% angegeben (292,293). Einer Untersuchung von Simi et al. zufolge finden sich bei 25% der Morbus Crohn - Patienten präoperativ Ernährungsdefizite (163), 20 – 40% der Kolitis Crohn - Patienten sollen einen präoperativen Gewichtsverlust aufweisen (293). Die eigene Analyse unterstützt diese Datenlage. 36% der Resektionen wurden bei Kolitis - Patienten und 24% bei Ileokolitis - Patienten durchgeführt, die präoperativ einen

Gewichtsverlust von mehr als 5% des eigenen Körpergewichts aufwiesen. Gründe für eine Mangelernährung sollen in beiden Patientengruppen unterschiedlich sein. Bei Patienten mit Dünndarmbefall ist vor allem eine Malabsorption für einen Gewichtsverlust ursächlich, bei Patienten mit Kolitis Crohn, Patienten ohne offensichtlicher Malabsorption, liegen die Gründe eher in einer reduzierten Nahrungsaufnahme aufgrund von weniger Appetit und Hunger, depressiver Stimmung oder aus Angst, nach der Nahrungsaufnahme Schmerzen zu entwickeln (293). Postoperativ sollte es im allgemeinen zu einem Gewichtszuwachs kommen. Dieser soll eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes, eine Abnahme der Schmerzsymptomatik und die Fähigkeit, wieder essen zu können, widerspiegeln (294,295). Unterschiedlich wird in der Literatur die präoperative Ernährungssituation mit dem Risiko der Entwicklung postoperativer Komplikationen beurteilt. Lindor et al. (296) und Simi et al. (163) konnten feststellen, dass ein präoperativ reduzierter Ernährungszustand mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit postoperativer Komplikationen einhergeht, dies konnte allerdings eine andere Studie nicht nachweisen (175). Bezüglich der Auswirkung eines präoperativ verminderten Allgemeinzustandes auf die postoperative chirurgische Rezidivrate gehen die Meinungen ebenfalls auseinander. Yamamoto et al. (176,297) konnten keinen Einfluss eines präoperativ defizitären Ernährungszustandes bzw. eines präoperativen Gewichtsverlustes auf das chirurgische Rezidivrisiko nach Strikturoplastik am Dünndarm nachweisen, demgegenüber konnten Tichansky et al. aber zeigen, dass Patienten mit einem signifikanten präoperativen Gewichtsverlust nachweisbar höhere klinische und chirurgische Rezidivraten nach einer Strikturoplastik hatten (294). Auch in unserer Studie konnten wir in der univariaten Analyse den Nachweis für Ileokolitis – Patienten erbringen. Ob die präoperative Gewichtsdynamik bei Eingriffen am Kolon einen Einfluss auf genannte Parameter hat, kann mit Hilfe der Literatur bislang nicht beantwortet werden. In einer früheren Studie aus unserer Klinik konnte gezeigt werden, dass der präoperative Gewichtsverlust das Risiko postoperativer Komplikationen bei Patienten mit perforierender Ileitis (L1B3) signifikant erhöhte (197). In der aktuellen Untersuchung ließen sich keine erhöhten postoperativen Komplikationsraten bei Patienten mit präoperativem Gewichtsverlust weder in der L2 - noch in der L3 - Gruppe finden.

### 5.1.5 Mortalität

Autoren, die sich mit dem Langzeitüberleben von Patienten mit Morbus Crohn auseinandergesetzt haben, gelang es bisher nicht, eine erhöhte Mortalität gegenüber der Normalbevölkerung nachzuweisen. Einige Studien konnten eine erniedrigte Lebenserwartung feststellen (211,298-301), Studien mit wenigen Todesfällen gelang dies wiederum nicht (302-306). Betrachtet man alle Untersuchungen, die eine verringerte Lebenserwartung für Morbus Crohn Patienten angeben, zeigt sich ein relatives Mortalitätsrisiko, das zwischen 1,3 und 1,8 liegt. Somit kann angenommen werden, dass es kaum Unterschiede in der Lebenserwartung im Vergleich zur Normalbevölkerung gibt (167). In einer Untersuchung von Jess et al. zeigte sich die 10 -, 20 -, 30 - und 40 – Jahres - Überlebensrate nach Diagnose von Morbus Crohn verglichen mit der Normalbevölkerung nur wenig vermindert. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Todes lag bei über 70 Jahren (307). Als Risikofaktoren für eine niedrigere Lebenserwartung werden von Wolters et al. ein Alter von über 40 Jahren bei Diagnosestellung, Kolitis Crohn bei Erstdiagnosestellung und ein nicht perforierender/nicht stenosierender Befall diskutiert. In der multivariaten Analyse blieb hier lediglich ein Diagnosealter von über 40 Jahren (A3) statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko assoziiert (301). Jess et al. konnten demgegenüber ein Alter von < 50 Jahre bei Diagnosestellung und weibliches Geschlecht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko in Verbindung bringen (307). In einer Studie von Probert et al. wiesen Patienten mit Kolitis Crohn als Erstdiagnose ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (302). Aus unserem Patientenkollektiv verstarben sieben Patienten während der Nachsorgezeit: drei an Spätfolgen der Operation bzw. der Erkrankung, einer an einem Morbus Crohn - bedingtem Karzinom und drei an anderen Malignitäten. Sechs der sieben Patienten waren jünger als 50 Jahre, alle waren Raucher, Männer hatten ein signifikant höheres Risiko. Die Annahme, dass Männer häufiger Raucher sind und deswegen eine höhere Mortalität aufweisen, mag auf die generelle Population zutreffen. In unserer Studie waren indes Frauen häufiger Raucherinnen als Männer. Das Geschlecht hatte also einen unabhängigen Einfluss auf die Mortalität. In unserer Patientenpopulation wiesen Patienten mit Ileitis (L1) und Ileokolitis (L3) eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate als Patienten mit Kolitis Crohn (L3) auf. Auch unterschieden sich die Todesursachen erheblich. Komplikationen im Bereich der ileokolischen Anastomose waren führende Todesursache in den Gruppen L1 und L3, verschiedene Malignitäten dagegen in Gruppe L2. Festgehalten werden sollte, dass Patienten, die wegen Crohn - assoziierter Karzinome operiert wurden, aus dieser Analyse ausgeschlossen worden sind. Der

Mortalitätsunterschied zwischen den Patientengruppen dürfte daher in einer chirurgischen Population noch größer sein. Unsere Ergebnisse der Analyse einer chirurgischen Population können auch nicht automatisch auf die gesamte Population der an Morbus Crohn erkrankten Patienten übertragen werden. Allein die Tatsache, dass Patienten mit Kolitis Crohn signifikant seltener operiert werden als Patienten mit Ileitis Crohn (204), macht die Übertragbarkeit problematisch. Auch unsere Kalkulation der Mortalität ab dem Zeitpunkt der ersten Operation schließt eine Übertragung der Mortalitätsrate auf die Gesamtpopulation nahezu aus: Patienten mit Ileokolitis Crohn (L3) waren zum Operationszeitpunkt um 5 Jahre signifikant jünger als Patienten mit Kolitis Crohn (L2), Patienten der Kolitis – Gruppe, die zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns älter als 40 Jahre waren (A3), waren mit 13% zudem übervertreten. Das Alter zum Zeitpunkt des Todes war jedoch in allen drei Lokalisationsgruppen gleich. Auffällig war auf jeden Fall das junge Alter der Verstorbenen in dieser chirurgischen Population.

## **5.2 Postoperative Morbidität**

Morbus Crohn zeichnet sich im Gegensatz zur chirurgischen Behandlung anderer gutartiger Erkrankungen durch eine im Vergleich hohe postoperative Komplikations - und Morbiditätsrate aus, die in den letzten Jahren auf hohem Niveau stagniert ist und zwischen 9,7 und 23% liegt (175,176,178,180,207,308). Gefürchtet sind vor allem postoperative *Major* - Komplikationen, die unter Umständen lebensbedrohlich werden können. Zu ihnen zählen Anastomoseninsuffizienzen, Peritonitis und Nachblutungen (309-311). In der Literatur findet man häufig noch einen anderen Begriff: IASK (intaabdominelle septische Komplikationen), zu denen Anastomoseninsuffizienzen, Darmfisteln, intraabdominelle Abszesse und Peritonitis gezählt werden. Die erdrückende Mehrzahl der IASK treten im Anastomosenbereich auf. Allerdings können auch Patienten ohne Anastomose IASK entwickeln – durch Leckage der blind verschlossenen Kolonstümpfe nach Diskontinuitätsresektionen, Darmläsionen im Rahmen der Adhäsiole und selten Peritonitis ohne Hohlorganperforation. Die IASK - Rate bewegt sich in verschiedenen Studien zwischen 5 und 25% (178,186). IASK sind somit die häufigsten und gefährlichsten Komplikationen der Crohn – Chirurgie, deren Auswirkungen sich über den unmittelbaren stationären Aufenthalt hinaus erstrecken. In früheren Studien wiesen Patienten mit postoperativen IASK höhere chirurgische Rezidivraten auf (184,312), außerdem musste ein erheblicher Anteil der IASK mit einer Stomaanlage behandelt werden,

was das Leiden der Patienten noch weiter erhöhte. Viele Studien beschäftigten sich in den letzten Jahrzehnten mit der Analyse der Risikofaktoren für postoperative IASK. Allerdings bestanden die untersuchten Patientenpopulationen entweder vollständig (206) oder großteils (184) aus Patienten mit L1 - Befall. Inwieweit diese Ergebnisse sich auch auf Patienten mit Kolitis Crohn übertragen lassen, ist nicht klar. Weniger lebensbedrohlich, aber sehr häufig zeigen sich postoperative Wundheilungsstörungen (175,313). Bedingt durch die begleitende immunsuppressive Therapie, können postoperative Komplikationen durchaus schwierig zu erkennen sein, da die „physiologische Reaktion“ (z. B. Fieber, Anstieg der Laborparameter, Schmerzen) dadurch häufig unterdrückt wird (309). In unserer Arbeit erreichte die IASK - Rate 23% bei Kolitis - Patienten (L2) und 22% bei Patienten mit Ileokolitis (L3) und liegt damit im oberen Bereich vergleichbarer Studien (138,176,178,180,183,207). Die etwas höheren Komplikationsraten in unserer Arbeit könnten aufgrund unterschiedlicher Definitionen der wenige Wochen postoperativ aufgetretenen Abszesse und enterokutanen Fisteln, welche von anderen Autoren durchaus als Rezidiv der Grunderkrankung betrachtet worden sein könnten, zustande kommen. Wir zählten solche Ereignisse, die meist im Rahmen der stationären Wiederaufnahmen diagnostiziert wurden, stets als postoperative Komplikationen, sofern diese im zeitlichen (1-3 Monate) und logischen Zusammenhang standen. Eine beunruhigende Tendenz stellt die signifikant zunehmende postoperative IASK - Rate während der letzten 2 Dekaden dar (Tabelle 6). Eine eindeutige Erklärung für dieses Phänomen liegt nicht vor. Es wäre naheliegend zu glauben, dass die extensiv betriebene konservative Therapie die Ursache darstellt, es kann jedoch kein Beweis für diese Hypothese erbracht werden. Das betrifft auch die neueren Medikamente zur Crohn - Behandlung. Möglicherweise besteht jedoch auch eine negative Selektion der Patienten, welche nicht auf konservative Maßnahmen ansprechen. Eine weitere potenzielle Erklärung ist der zunehmende Anteil der Patienten, die wegen perforierender Komplikationen operiert werden (Tabelle 5).

Operationszeitraum	Anzahl der Darmresektionen wegen L2/L3 Lokalisation	Komplikationsrate, gesamt, %	IASK Rate, %
1992-1995	25	16%	12%
1996-2000	28	28%	14%
2001-2004	40	30%	20%
2005-2009	53	49%	34%

IASK – intraabdominelle septische Komplikationen

*Tabelle 6: Entwicklung der postoperativen Komplikationsrate über die letzten 2 Dekaden.*

### **5.2.1 Einfluss einzelner Faktoren auf die IASK**

In den letzten Jahren wurde versucht, mögliche Risikofaktoren für die Entstehung intraabdomineller septischer Komplikationen nach intestinalen Resektionen bei Morbus Crohn herauszuarbeiten (178,206,207,308,309). Die Mehrheit der ermittelten Variablen spiegelt dabei die präoperative Situation des Patienten wieder. So wurden ein präoperativ schlechter Ernährungszustand (Hypoalbuminämie und Gewichtsverlust), intraabdominelle Abszesse und/oder Fisteln zum Zeitpunkt der Operation (d.h. ein perforierender Krankheitsphänotyp), die präoperative Steroideinnahme, sowie rezidivierende klinische Episoden von Morbus Crohn als diejenigen Faktoren ermittelt, die mit einem schlechteren postoperativen Outcome assoziiert sind (175,178,206). Bruewer et al. konnten außerdem einen präoperativen Hämoglobinspiegel von weniger als 10g/ml mit einem erhöhten Risiko für IASK in Verbindung bringen (179). Faktoren, die durch die Operation selbst hervorgerufen werden, wie Zahl und Lokalisation der Anastomosen, Anlage eines Stomas, Zeitpunkt der Operation (notfallmäßig oder elektiv), laparoskopisches oder offenes Verfahren bzw. Resektatlänge konnten in der überwiegenden Anzahl der Studien nicht als Risikofaktoren identifiziert werden. Als einer von wenigen Autoren sahen Heimann et al. langstreckige Resektionen und multiple Voroperationen als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung postoperativer intraabdomineller septischer Komplikationen an (183). Es



muss jedoch betont werden, dass in allen Studien Patienten mit terminaler Ileitis in der Mehrzahl waren.

### **5.2.2 Einflussfaktoren auf die IASK bei Patienten Kolitis Crohn (L2)**

In der vorliegenden Arbeit analysierten wir Risikofaktoren, die für die Entwicklung postoperativer Komplikationen bei Patienten mit Kolitis (L2) bzw. Ileokolitis Crohn (L3) verantwortlich gemacht werden könnten. In der L2 - Gruppe war das perforierende Befallsmuster (B3) mit einem signifikant erhöhten IASK - Risiko assoziiert. Auch Ströh et. al. stellten in einer Untersuchung signifikant häufiger postoperative Komplikationen wie Peritonitis, Sepsis oder Wundheilungsstörungen bei Patienten mit Kolitis Crohn fest, die aufgrund einer Darmperforation operiert worden sind (314). Eine Operation nach dem Jahr 2003 bedeutete ebenso eine höhere IASK - Rate, wobei hier die intensivierete medikamentöse Therapie eine Rolle spielen dürfte. Überraschend zeigte sich in unserer Untersuchung die systemische Steroideinnahme in der L2 - Gruppe protektiv in Bezug auf das postoperative IASK - Risiko. Dieser Effekt war stark und ließ sich auch in der multivariaten Analyse deutlich belegen und steht damit im Gegensatz zu den allgemein angenommen Vorstellungen. Nicht unerwähnt bleiben sollte, dass die negative Wirkung einer präoperativen Steroideinnahme auf die Anastomosenheilung noch nicht eindeutig belegt werden konnte. Zugleich darf daran erinnert werden, dass noch zu Beginn der 80er Jahre die präoperative prophylaktische Steroidgabe in Deutschland allgemein akzeptiert war. Damit sollten die Crohn - Aktivität präoperativ eingedämmt und das Operationsrisiko reduziert werden.

### **5.2.3 Einflussfaktoren auf die IASK bei Patienten mit Ileokolitis Crohn (L3)**

Das perforierende Befallsmuster war auch der mit Abstand wichtigste Risikofaktor in der Gruppe L3 in Studien von Iesalnieks et al. und Alves et al. (184,206). In unserer Untersuchung waren eine präoperative Budesonideinnahme und eine Operation ohne Stomaanlage mit einer erhöhten IASK - Rate assoziiert. Die Anlage eines Stomas hat vor allem protektive Bedeutung, welche zum einen in der Vermeidung potenziell gefährdeter Anastomosen im Falle von Diskontinuitätsresektionen besteht und zum anderen in der Ausschaltung der fäkalen Belastung der Anastomosen. Eher überraschend ist daher die

Tatsache, dass in anderen Publikationen die protektive Wirkung der Stomaanlage bis jetzt nicht nachgewiesen wurde (184). Denkbar wäre, wie bereits oben erwähnt, dass der hohe Anteil der Patienten, die in den meisten Studien wegen einer terminalen Ileitis operiert wurden, die Ergebnisse beeinflusst. In der L1 - Population ist eine intraoperative Stomaanlage eher noch selten, obwohl Myrelid et al. (315) und weitere Autoren (316,317) deren positiven Effekt auch bei Risikopatienten mit perforierender Ileitis demonstrieren konnten.

#### **5.2.4 Rauchen als Einflussfaktor auf die IASK**

Untersuchungen aus anderen Bereichen der Chirurgie ergab Rauchen als Risikofaktor für postoperative systemische Komplikationen und eine verzögerte Wundheilung (318,329). Bei Morbus Crohn weiß man einerseits um den negativen Effekt des Rauchens bezüglich der Gefahr multipler Resektionen im Verlauf der Erkrankung, der Notwendigkeit einer erhöhten Gabe von Immunsuppressiva und des erhöhten Risikos eines postoperativen chirurgischen Rezidivs (21,117,158), die Datenlage hinsichtlich des Effekts des Tabakabusus auf die frühe postoperative Morbidität bleibt indes aufgrund mangelnder Studien unklar. Einige wenige Autoren, die sich mit dieser Problematik auseinandergesetzt haben, kommen zudem zu unterschiedlichen Ergebnissen. Unabhängig voneinander konnten Yamamoto et al. und Rentsch et al. zeigen, dass ein Nikotinmissbrauch mit einem höheren Risiko einer Anastomoseninsuffizienz assoziiert war (320,321). Eine neuere Untersuchung von Joyce et al. behauptet, dass es zwischen Rauchern, Ex-Rauchern und Nichtrauchern keine Unterschiede hinsichtlich der Entwicklung postoperativer Komplikationen innerhalb 30 Tage nach einem chirurgischen Eingriff gibt (322). Auch bei Reese et al. schien Rauchen und Rauchen in der Vergangenheit keinen Einfluss auf die Entwicklung postoperativer Komplikationen zu haben (323). Ein Vergleich von Patienten mit Kolitis Ulcerosa ergab bei Medina et al. ebenso keinen Hinweis auf einen negativen Einfluss des Zigarettenkonsums auf die postoperative Komplikationsrate bei Patienten mit Morbus Crohn (324). Die Frage, wie sich das Rauchverhalten auf die postoperative Komplikationsrate auf die unterschiedlichen Entzündungslokalisationen auswirkt, bleibt ebenso unbeantwortet. Es könnte sicherlich mit interessanten Ergebnissen zu rechnen sein, weil man bereits ansatzweise weiß, dass sich Rauchen unterschiedlich auf Kolon und Ileum auswirkt (322). In unserer Studie hatte Rauchen in der univariaten Analyse sogar einen protektiven Effekt in der Kolitis - Gruppe, dieser ließ sich jedoch nicht in der multivariaten Analyse bestätigen.

### **5.3 Das postoperative chirurgische Rezidiv**

Ein chirurgisches Rezidiv beschreibt einen nach einem kurativen Eingriff wieder auftretenden Morbus Crohn, der zu einem erneuten Eingreifen im Sinne einer Resektion führt (149). Die Rezidivneigung von Morbus Crohn nach chirurgischer Therapie war bereits den Erstbeschreibern Crohn, Ginzburg und Oppenheimer bekannt (9), der leichte Rückgang postoperativer Rezidivraten über die Jahre kann sicher auf eine verbesserte Immuntherapie und verbesserte chirurgische Methoden zurückgeführt werden. Seit vielen Jahren wird versucht, Risikofaktoren zu ermitteln, welche das postoperative Rezidiv beeinflussen. Die häufigsten, die als mögliche Prädiktoren diskutiert werden, sind: Alter zu Beginn der Erkrankung, Geschlecht, Rauchen, Dauer der Erkrankung vor der Operation, vorausgegangene intestinale Resektionen, Lokalisation der Erkrankung, Befallsmuster und Technik und Konfiguration der Anastomose. Trotz vieler Untersuchungen gehen diesbezüglich die Meinungen der Autoren auseinander (266,267,325). Eine eindeutige Risikoerhöhung für ein chirurgisches Rezidiv konnte bisher nur beim Nikotinkonsum ermittelt werden (21,155,323). Abhängig von der intestinalen Lokalisation der Entzündung finden sich in diversen Studien unterschiedlich ausgeprägte Rezidivraten. So sahen einige Autoren die höchsten chirurgischen Rezidivraten bei Patienten mit ileokolischer Krankheitslokalisation, vor denen mit kolischer (76,267,326). Bei Poggioli et al. hatte die Krankheitslokalisation indes keinen Einfluss auf die chirurgische Rezidivrate (223). In unserer Untersuchung zeigte sich eine eindeutig erhöhte chirurgische Rezidivrate bei Patienten mit L3 - Befall gegenüber denen mit L2 - Befall (5 - Jahres Rezidivrate 42% vs. 22%). Dieser Unterschied ist wohl auf die höhere Anzahl potenzieller Rezidivlokalisationen bei Patienten mit Ileokolitis zurückzuführen: operationswürdige Rezidive entstehen hier vor allem im terminalen Ileum, wo perforierende und stenosierende Ereignisse signifikant häufiger stattfinden als im Kolon, im proximalen Dünndarm entstehen häufiger operationswürdige Stenosen.

#### **5.3.1 Risikofaktoren für ein chirurgisches Rezidiv bei Patienten mit Kolitis Crohn (L2)**

Bei der Betrachtung von Risikofaktoren für das chirurgische Rezidiv bei Patienten mit isolierter Kolitis Crohn bereitet vor allem der Mangel an Studien Schwierigkeiten, welche sich ausschließlich mit dem chirurgischen Rezidivrisiko bei Patienten mit ausschließlich

isoliertem Kolonbefall auseinandersetzen. Meist wird als Endpunkt das klinische Rezidiv gewählt bei meist gemischten Patientenkollektiven mit oft größerer Anzahl an Patienten, die an einer Ileitis bzw. Ileokolitis erkrankt sind. Wir ermittelten Risikofaktoren für das chirurgische Rezidiv als Endpunkt der Studie, da die Erfassung des klinischen Rezidivs in einer retrospektiven Arbeit nicht ausreichend objektiv durchgeführt werden kann. In der univariaten Analyse waren nicht stenosierende/nicht perforierende OP - Indikation, männliches Geschlecht, Nicht - Raucher, vorausgegangene Darmresektionen, andere als Links - Kolitis und Pankolitis signifikant mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert (5 - Jahres Rezidivrate).

#### **5.3.1.1 Krankheitsphänotyp**

In mehreren Untersuchungen wurde die Beziehung zwischen Krankheitsphänotyp und postoperativem chirurgischen Rezidiv ermittelt. Eine oft diskutierte Studie von Greenstein et al. unterschied perforierenden und nicht perforierenden Typ des Morbus Crohn und kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit perforierendem Verlauf statistisch signifikant früher ein chirurgisches Rezidiv entwickelten als Patienten mit nicht perforierender Erkrankung. In dieser Studie waren Patienten mit Kolitis Crohn allerdings unterpräsentiert (220). Auch andere Autoren berichten, dass Patienten mit perforierendem Phänotyp einen aggressiveren Verlauf zeigen und häufiger ein postoperatives chirurgisches Rezidiv entwickeln als Patienten mit nicht perforierendem Phänotyp (116,327,328). Wiederum gibt es Studien, die diese Ergebnisse nicht bestätigen können (221,329). Keine dieser Studien behandelte allerdings eine Kolitis Crohn separat. In unserer Arbeit war der Krankheitsphänotyp B1 statistisch signifikant mit der Entwicklung eines chirurgischen Rezidivs in der L2 – Gruppe assoziiert, was daran liegen könnte, dass perforierende Ereignisse eher die Ileozökalregion betreffen; Hauptbefallsmuster bei Kolitis Crohn ist das inflammatorische, Haupt – Operationsindikation die Therapieresistenz (97,330).

### **5.3.1.2 Geschlecht**

Kontrovers diskutiert wird, ob das Geschlecht Einfluss auf die chirurgische Rezidivrate hat. In einigen Studien konnte diesbezüglich kein Zusammenhang hergestellt werden (266,267), andere sahen dennoch geschlechtsspezifische Unterschiede (114,331). Alves et al. sahen Männer mit höherem Risiko nach laparoskopischer Ileozökalresektion (332). Post et al. behaupten, dass Frauen, insbesondere wenn sie rauchen, ein erhöhtes chirurgisches Rezidivrisiko im Vergleich zu männlichen Rauchern haben (329). Was die Kolitis Crohn betrifft, konnten Polle et al. bei Frauen ein höheres chirurgisches Rezidivrisiko nach Segmentresektionen nachweisen (331), umgekehrt sahen Yamamoto et al. Männer nach einer Proktokolektomie mit einem signifikant höheren Risiko eines chirurgischen Rezidivs im verbleibenden Dünndarm sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse im Gegensatz zu Frauen (333). Dies dürfte jedoch eher auf Patienten mit L3 - als mit L2 - Befall zutreffen. Auch in unserer Untersuchung entwickelten Männer deutlich häufiger chirurgische Rezidive, allerdings verlor die Variable ihr Signifikanzniveau in der multivariaten Analyse.

### **5.3.1.3 Rauchen**

Rauchen ist nicht nur mit einem erhöhten Risiko assoziiert, an Morbus Crohn zu erkranken, sondern soll auch das Risiko eines chirurgischen Rezidivs erhöhen. (21,155,323). Sutherland et al. fanden eine signifikant höhere chirurgische 5 - und 10 - Jahres Rezidivrate bei Rauchern (36% bzw. 70%), für Raucherinnen soll ein noch höheres Risiko bestehen. Es konnte sogar eine Dosis - Wirkungsbeziehung nachgewiesen werden (117), was auch Breuer – Katschinski et al. gelang (155). Reese et al. stellten fest, dass sich Raucher und Ex - Raucher hinsichtlich der Reoperationsraten signifikant unterschieden (323). In Bezug auf das kolische Befallsmuster tendierten in einer Studie von Holdstock et al. Raucher mit Kolitis Crohn zu mehr klinischen Rezidiven als Raucher mit Dünndarmbefall (159), außerdem bestätigten Yamamoto et al. höhere chirurgische Rezidivraten für rauchende Kolitis - Patienten nach Kolektomie mit ileorektaler Anastomose (334). In unserer Untersuchung konnten wir allerdings gegensätzliche Ergebnisse feststellen und in der univariaten Analyse eine gewisse Tendenz in Richtung protektiven Effekts des Rauchens in Bezug auf das chirurgische Rezidivrisiko bei Kolitis Crohn - Patienten ermitteln. In der multivariaten Analyse ließ sich dieser Trend jedoch nicht bestätigen. Ob Ergebnisse von Russel et al., welche einen gewissen

Schutzeffekt des Rauchens auf das Kolon bei Morbus Crohn sahen (17), auch anwendbar in Bezug auf das postoperative chirurgische Rezidiv bei Kolitis Crohn sind, kann mit den wenigen Studienergebnissen nicht geklärt werden.

#### **5.3.1.4 Vorausgegangene intestinale Resektionen**

In Studien an gemischten Patientenkollektiven mit meist größerem Anteil an Ileokolitis – Patienten sahen einige Autoren in der Operationsfrequenz keinen Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen chirurgischen Rezidivs (176,321), andere ermittelten nach wiederholten Resektionen wiederum erhöhte Rezidivraten (268,269). Rutgeerts et al. sahen darin jedoch einen von der Krankheitsaktivität abhängigen Risikofaktor (112). Heimann et al. konnten zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied in der klinischen Rezidivrate zwischen voroperierten Patienten und Patienten mit Erstoperation feststellen, es zeigte sich aber, dass Patienten mit mindestens 3 Voroperationen eine deutlich höhere symptomatische Rezidivrate nach 5 Jahren aufwiesen, als Patienten mit weniger als 3 Voroperationen (335). In der eigenen Untersuchung bestand bei Patienten mit Kolitis Crohn, die in der Vergangenheit bereits eine Kolonresektion erhielten, ein höheres Risiko, sich einer erneuten Darmresektion unterziehen zu müssen. Bei Resektionen am Kolon kommt es wohl entscheidender darauf an, welcher Eingriff in der Vergangenheit durchgeführt wurde, der zu einer erneuten chirurgischen Intervention führt. Offensichtlich führen kurze segmentale Resektionen zu einem höheren Risiko, erneut operiert werden zu müssen. In der Literatur finden sich im Vergleich zu Kolektomien höhere Reoperationsraten (98,336). Bei Tekkis et al. war dieser Unterschied statistisch signifikant (336). Nach Proktokolektomie wurden sowohl geringere Rezidivraten im Vergleich zur Segmentresektion beschrieben als auch zur ileorektalen Anastomose (98,105). Das Dilemma bleibt jedoch stets, was man als optimales Ergebnis akzeptiert, stomafreies Überleben oder Vermeiden wiederholter Darmresektionen.

#### **5.3.1.5 Andere als Linkskolitis - zusätzlicher Befall des Ileums – Pankolitis**

Einige Autoren sehen die anatomische Lokalisation der Erkrankung als möglichen Risikofaktor, ein postoperatives chirurgisches Rezidiv zu entwickeln. Meist kommen diese zu dem Ergebnis, dass das chirurgische Rezidivrisiko am höchsten bei ileokolischer

Krankheitslokalisation ist (76,129,337,338). Auch in der eigenen Analyse konnte gezeigt werden, dass, wenn neben einem Kolonbefall zusätzlich die Ileozökalregion bzw. nur die Ileozökalregion in das Krankheitsgeschehen involviert ist, eine deutlich höhere chirurgische Rezidivrate resultiert. Das spiegelt sich bei Patienten der Gruppe L3 wieder, die in der univariaten Analyse ein deutlich höheres Rezidivrisiko aufwiesen. Bereits Crohn beschrieb 1932 dieses typische Rezidivmuster, führte es aber auf eine zu geringe Operationsradikalität zurück (9). Warum das postoperative Rezidiv vor allem im neoterminalen Ileum lokalisiert ist und welchen Einflussfaktoren es unterliegt, ist bis heute unklar. In Betracht kämen Agentien aus zurückgelassenen mesenterialen Lymphknoten, die Naht selbst bzw. eine dadurch ausgelöste lokale Ischämie, immunologische Veränderungen oder aber ein Reflux von Dickdarminhalt in das Ileum (339). Eine aus früheren Operationen stammende Störung der hämolymphatischen Mikrozirkulation könnte ebenso eine Rolle spielen (340). Luminale Faktoren wie Dickdarmbakterien, von denen man weiß, dass sie aktive Toxinproduzenten sind, könnten, bei Vorhandensein in großer Anzahl, wie sie bei einem postoperativen Reflux vorliegt, ebenfalls Auslöser für dieses Phänomen sein (341). Die Komplikationen am terminalen Ileum tragen zweifelsohne zu der erheblich höheren chirurgischen Rezidivrate in der L3 – Gruppe gegenüber der L2 - Gruppe bei. Ebenso wurde von uns eine Pankolitis als Risikofaktor für das postoperative chirurgische Rezidiv ermittelt. Steinberg et al. konnten diesbezüglich allerdings keine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit im Vergleich zu einer linksseitigen Kolitis feststellen (343). Eine Pankolitis, die sicherlich einen aggressiveren Verlauf beschreibt, sollte jedoch nicht als alleiniger Risikofaktor gesehen werden. Andere potentielle Risikofaktoren wie ein Mitbefall der Ileozökalregion, wie bereits erwähnt, eine perianale Mitbeteiligung bzw. ein junges Patientenalter dürfen nicht außer acht gelassen werden (336,342,343).

## 6. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Analyse konnten mehrere signifikante Merkmale in der chirurgischen Therapie bei Patienten mit Morbus Crohn des Dickdarms identifiziert werden. Außerdem konnten Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen Patienten mit alleinigem Kolonbefall (L2) und mit Ileokolitis (L3) erkannt werden. Für beide Erkrankungslokalisationen trifft zu, dass kürzere, d.h. segmentale Kolonresektionen, mit einem höheren Risiko assoziiert sind, sich weiteren Resektionen unterziehen zu müssen. (Prokto-)kolektomien bergen jedoch ein höheres Risiko, dass ein Patient Träger eines permanenten Stomas wird. Auch trifft für beide Lokalisationen zu, dass Vorliegen einer Proktitis und Analfisteln, sowie Operationen wegen nicht stenosierender/nicht perforierender Kolitis signifikant mit dem Risiko einer Stomaanlage assoziiert sind. Patienten mit einem L3 - Befall müssen sich im Laufe der Erkrankung früher und häufiger Darmresektionen unterziehen. Auch weisen sie häufiger einen perianalen Befall auf. Die postoperative Morbidität unterscheidet sich jedoch zwischen beiden Lokalisationen (L2 und L3) nicht. Bei Patienten mit isolierter Kolitis Crohn ist das perforierende Befallsmuster (B3) mit einem höheren postoperativen Komplikationsrisiko assoziiert, so dass hier rechtzeitig über die Anlage eines protektiven Stomas nachgedacht werden sollte. Bei Patienten mit L3 - Befall konnte der schützende Effekt der intraoperativen Stomaanlage auf die postoperative Morbidität gezeigt werden. Überraschenderweise zeigte sich ein starker protektiver Effekt der präoperativen Steroideinnahme auf die postoperative Komplikationsrate in der L2 - Gruppe und gleichzeitig ein stark negativer Effekt der präoperativen Budesonid - Therapie in der L3 - Gruppe. Diesen Befunden sollte in weiteren Untersuchungen nachgegangen werden. Rauchen ist vor allem bei Patienten der L2 – Gruppe mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Vor allem scheint aber das Malignitätsrisiko erhöht zu sein. Das chirurgische Rezidivrisiko, die Komplikationsrate und das Stomarisiko scheinen jedoch bei Patienten mit Morbus Crohn des Dickdarms nicht erhöht zu sein.



## **7. Tabellenverzeichnis**

**Tabelle 1:** Crohn's Disease Activity Index.

**Tabelle 2:** Montreal - Klassifikation des Morbus Crohn.

**Tabelle 3:** Vergleich prä- und postoperativer Variablen bei Patienten, die wegen einer Kolitis Crohn (L2) bzw. Ileokolitis Crohn (L3) operiert worden sind, bezogen auf die Anzahl der Patienten.

**Tabelle 4:** Vergleich prä- und postoperativer Variablen bei Patienten, die wegen einer Kolitis Crohn (L2) bzw. Ileokolitis Crohn (L3) operiert worden sind, bezogen auf die Anzahl der Resektionen.

**Tabelle 5:** Anteil der Patienten mit terminaler Ileitis (L1) am Gesamtkollektiv der Patienten mit Darmresektionen zwischen 1992 und 2009 im eigenen Kollektiv.

**Tabelle 6:** Entwicklung der postoperativen Komplikationsrate über die letzten 2 Dekaden.

## 8. Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Parastomale Fistel als Langzeitkomplikation eines Kolostomas.

**Abbildung 2:** Parastomale Ulzera als Langzeitkomplikation eines Ileostomas.

**Abbildung 3:** Pyoderma gangraenosum als Langzeitkomplikation eines Kolostomas.

**Abbildung 4:** Peristomales Pyoderma gangraenosum als extraintestinale Hautmanifestation bei Morbus Crohn.

**Abbildung 5:** Eine 17-jährige mit Kolitis Crohn, perianalem Ulkus und Fistel bei 12.00 Uhr. Labialer Abszess rechts.

**Abbildung 6:** Ein 10-jähriger mit Kolitis Crohn und Abszess bei 2.00 Uhr. Beachte die Hautläsionen!

**Abbildung 7:** Weitgehend zerstörter Anus bei einer Patientin mit Kolitis Crohn und analen Fisteln. Beachte das Fistelsystem in der linken Leiste!

**Abbildung 8:** Ein 4-jähriges Mädchen mit schwerer Kolitis Crohn und einem labialen Abszess links. Beachte die ausgedehnte Anusulzeration!

**Abbildung 9:** Fistulotomie.

**Abbildung 10:** Langstreckiger, diffuser Kolonbefall bei einer Patientin, die bereits als Kind an einer Kolitis Crohn erkrankte. Es folgte eine Proktokolektomie mit Ileostomaanlage.

**Abbildung 11:** Chirurgische Rezidivrate bei Patienten mit Kolitis (L2) und Ileokolitis (L3).

**Abbildung 12:** Erhöhte langfristige Mortalität bei Rauchern ( $p=0,028$ ).

**Abbildung 13:** Erhöhte langfristige Mortalität bei Männern ( $p=0,028$ ).

**Abbildung 14:** Langzeitmortalität in Abhängigkeit von der Krankheitslokalisation.

**Abbildung 15:** Enterokutane Fistel (Pinzette ist in der Fistel platziert) nach vorausgegangener Ileozökalresektion. Die Hand des Operateurs liegt über der fisteltragenden ileokolischen Anastomose.

**Abbildung 16a:** Patientin mit einem entzündlichen Konglomerattumor im Anastomosenbereich bei vorausgegangener Ileozökalresektion. In der Abbildung zeigt sich das Kolon transversum am Konglomerattumor fixiert.

**Abbildung 16b:** Nach Lösen der entzündlichen Adhäsionen findet sich eine Fistel (=Perforation) im Anastomosenbereich, das Kolon per se ist jedoch nicht betroffen.

## 9. Literaturverzeichnis

- 1 Friedman S, Blumberg R.** Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. 2003. Harrisons Innere Medizin. Hrgb. Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N. Band 2, 15.Aufl. Dt. Ausgabe McGraw-Hill, ABW-Wissenschaftsverlag Berlin.
- 2 Garland CF, Lilienfeld AM, Mendeloff AI, Markowitz JA, Terrell KB, Garland FC.** Incidence rates of Ulcerative colitis and Crohn's disease in fifteen areas of the United States. *Gastroenterology* 1981; 81(6):1115-1124.
- 3 Loftus EV.** Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126(6):1504-1517.
- 4 Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarjan Z.** The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000; 35(3):154-167.
- 5 Sandler RS, Golden AL.** Epidemiology of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8(2):160-165.
- 6 Fonager K, Sorensen HT, Olsen J.** Change in incidence of Crohn's disease and Ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. *Int J Epidemiol* 1997; 26(5):1003-1008.
- 7 Schürmann G, Bode M.** Morbus Crohn-Chirurgie. *Chirurg* 2002; 73(11):1138-1150.
- 8 Dalziel TK.** Chronic intestinal enteritis. *Dis Colon Rectum* 1989; 32(12):1076-1078.
- 9 Crohn BB, Ginzberg L, Oppenheimer GD.** Regional ileitis: a pathological and clinical entity. *JAMA* 1984; 251(1):73-79.
- 10 Kirsner JB.** Historical aspects of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10(3):286-97.
- 11 Levine J.** Where was Crohn's colitis in 1932? *J Clin Gastroenterol* 1989; 11(2):187-92.
- 12 Cooke WT, Brooke BN.** Non-specific enterocolitis. *Q J Med* 1955; 24(93):1-22.
- 13 Morson BC, Lockhart-Mummery HE.** Crohn's disease of the colon. *Gastroenterologia* 1959; 92:168-173.
- 14 Crohn BB, Yarnis H.** Granulomatous colitis: an attempt at clarification. *J Mt Sinai Hosp N Y* 1966; 33(6):503-513.
- 15 Cosnes J.** Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD. *Dig Dis* 2010; 28(3):411-417.
- 16 Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S.** Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(11):1462-1471.

- 17 Russel MG, Volovics A, Schoon EJ, van Wijlick EH, Logan RF, Shivananda S, et al.** Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4(3):182–186.
- 18 Persson PG, Ahlbom A, Hellers G.** Inflammatory bowel disease and tobacco smoke: a case-control study. *Gut* 1990; 31(12):1377–1381.
- 19 Cosnes J.** Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18(3):481–496.
- 20 Brant SR, Picco MF, Achkar JP, Bayless TM, Kane SV, Brzezinski A, et al.** Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9(5):281–289.
- 21 Lindberg E, Järnerot G, Huitfeldt B.** Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut* 1992; 33(6):779–782.
- 22 Wakefield AJ, Dhillon AP, Rowles PM, Sawyerr AM, Pittilo RM, Lewis AA, et al.** Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet* 1989; 334(8671):1057–106.
- 23 Logan RF.** Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged. *Gut* 1998; 42(3):309–311.
- 24 Godet PG, May GR, Sutherland LR.** Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37(5):668–673.
- 25 Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF.** A population-based case control study of potential risk factors for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(5):993–1002.
- 26 Garcia Rodriguez LA, Gonzales-Perez A, Johansson S, Wallander MA.** Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(4):309–315.
- 27 Andersson RE, Olaisson G, Tysk C, Ekblom A.** Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124(1):40–46.
- 28 Mayer L.** Evolving paradigms in the pathogenesis of IBD. *J Gastroenterol* 2010; 45(1):9–16.
- 29 Riordan AM, Ruxton CH, Hunter JO.** A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugar. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52(4):119–138.

- 30 Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40(5):619-622.
- 31 Thompson NP, Pounder RE, Wakefield AJ, Montgomery SM.** Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 1995; 345(8957):1071-1074.
- 32 Triantafillidis JK, Emmanouilidis A, Manousos O, Nikolakis D, Kogevinas M.** Clinical patterns of Crohn's disease in Greece: a follow-up study of 155 cases. *Dig* 2000; 61(2):121-128.
- 33 Dorn SD, Abad JF, Panagopoulos G, Korelitz BI.** Clinical characteristics of familial versus sporadic Crohn's disease using the Vienna Classification. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(3):201-206.
- 34 Herrlinger K, Stange EF.** Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Internist* 2002; 4(9):1151-1174.
- 35 Russel RK, Wilson DC, Satsangi J.** Unravelling the complex genetics of inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2004; 89(7):598-603.
- 36 Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO.** Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(10):1075-1081.
- 37 Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al.** A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411(6837):603-606.
- 38 Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al.** Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411(6837):599-603.
- 39 Duerr RH, Barmada MM, Zhang L, Pfützer R, Weeks DE.** High density genome scan in Crohn's disease shows confirmed linkage to chromosome 14q11-12. *Am J Hum Genet* 2000; 66(6):1857-1862.
- 40 Feeney MA, Murphey F, Clegg AJ, Trebble TM, Sharer NM, Snook JA.** A case-control study of childhood environmental risk factors for the development of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(5): 529-534.
- 41 Holtmann M, Mudter J, Galle PR, Neurath MF.** Das mukosale Immunsystem. Wie klar ist die Pathophysiologie? *Internist* 2002; 43(11):1343-1353.
- 42 Best WR.** Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw - Index. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(4):304-310.

- 43 Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern F Jr.** Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70(3):439-444.
- 44 Andre F, Descos L, Landais P, Fermanian J.** Assessment of appropriate laboratory measurements to supplement the Crohn's disease activity index. *Gut* 1981; 22(7):571-574.
- 45 Gasche C, Schölmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine JE, et al.** A simple classification of Crohns disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6(1):8-15.
- 46 Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi F, Belaiche J.** Behaviour of Crohns´disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49(6):777-782.
- 47 Leiss O, Border N.** Wien-Klassifikation des Morbus Crohn: hilfreich oder verzichtbar? Eine kritische Standortbestimmung. *Z Gastroenterol* 2007; 45(3):265-272.
- 48 Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF.** The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55(6):749–753.
- 49 Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, McLeod RS, Griffith AM, et al.** Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2000; 66(6):1863–1870.
- 50 Russell RK, Drummond HE, Nimmo EE, Anderson N, Smith L, Wilson DC, et al.** Genotype-phenotype analysis in childhood-onset Crohn's disease: NOD2/CARD15 variants consistently predict phenotypic characteristics of severe disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(11):955–964.
- 51 Hoffmann JC, Preiß JC, Autschbach F, Buhr HJ, Häuser W, Herrlinger K, et al.** S3-Leitlinie “Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn” Ergebnisse einer Evidenz-basierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zusammen mit dem Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Z Gastroenterol* 2008; 46:1094-1146.
- 52 Kroesen AJ, Buhr HJ.** Morbus Crohn. *Coloproctol* 2006; 28(1):27-40.
- 53 Fazio VW, Aufses AH Jr.** Evolution of surgery for Crohn´s disease: a century of progress. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(8):979-988.
- 54 Schmidt J, Heuschen U, Eisold S, Kienle P, Klar E.** Notfälle beim Morbus Crohn: Wann soll operiert werden. *Chir Gastroenterol* 2002; 18(3):230-237.

- 55 Fazio VW, Marchetti F, Church M, Goldblum JR, Lavery C, Hull TL, et al.** Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 1996; 224(4):563-573.
- 56 Kroesen AJ, Buhr HJ.** New aspects of surgical therapy of recurrent Crohn's disease. *Yonsei Med J* 2000; 41(1):1-7.
- 57 Bergamaschi R, Pessaux P, Arnaud JP.** Comparison of conventional and laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(8):1129-1131.
- 58 Lowney JK, Dietz DW, Birnbaum EH, Kodner IJ, Mutch MG, Fleshman JW.** Is there any difference in recurrence rates in laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease compared with conventional surgery? A long-term, follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2005; 49(1):58-63.
- 59 Davies G, Evans CM, Shand WS, Walker-Smith JA.** Surgery for Crohn's disease in childhood: influence of site of disease and operative procedure on outcome. *Br J Surg* 1990; 77(8):891-894.
- 60 Hellers G.** Crohn's disease in Stockholm county 1955-1974. A study of epidemiology, results of surgical treatment and long-term prognosis. *Acta Chir Scand Suppl* 1979; 490:1-84.
- 61 Iesalnieks I, Zülke C, Schlitt HJ.** Temporäres Stoma bei Patienten mit M. Crohn: Risiken und Prognose der Rückverlagerung. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 128. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. München, 2011.
- 62 Takahashi K, Funayama Y, Fukushima K, Shibata C, Ogawa H, Kumagai E, et al.** Stoma-related complications in inflammatory bowel disease. *Dig Surg* 2008; 25(1):16-20.
- 63 Yamamoto T, Keighley MR.** Long-term outcome of total colectomy and ileostomy for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(3):280-286.
- 64 Leong AP, Londono-Schimmer EE, Phillips RK.** Life-table analysis of stomal complications following ileostomy. *Br J Surg* 1994; 81(5):727-729.
- 65 Ecker KW, Gierend M, Kreissler-Haag D, Feifel G.** Reoperations at the ileostomy in Crohn's disease reflect inflammatory activity rather than surgical stoma complications alone. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16(2):76-80.
- 66 Kasperek MS, Glatzle J, Temeltcheva T.** Stomaanlage zur Behandlung perianaler Fisteln bei Morbus Crohn: Auswirkungen auf die Lebensqualität. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 124. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. München, 2007.
- 67 Lapidus A, Bernell O, Hellers G, Löfberg R.** Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology* 1998; 114(6):1151-1160.

- 68 Soucy G, Wang HH, Farraye FA, Schmitd JS, Farris AB, Lauwers GY, et al.** Clinical and pathological analysis of colonic Crohn's disease, including a subgroup with Ulcerative colitis - like features. *Mod Pathol* 2012; 25(2):295–307.
- 69 Greenstein AJ, Geller SA, Dreiling DA, Aufses AH Jr.** Crohn's disease of the colon. IV. Clinical features of Crohn's (ileo)-colitis. *Am J Gastroenterol* 1975; 64(3):191-199.
- 70 McGovern VJ, Goulston SJ.** Crohn's disease of the colon. *Gut* 1968; 9(2):164-176.
- 71 Cornes JS, Stecher M.** Primary Crohn's disease of the colon and rectum. *Gut* 1961; 2(3):189-201.
- 72 Hofmann JC, Kroesen AJ, Klump B.** Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Handbuch für Klinik und Praxis. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2009:69-94.
- 73 Carr N, Schofield PF.** Inflammatory bowel disease in the older patient. *Br J Surg* 1982; 69(4):223-225.
- 74 Fabricius PJ, Gyde SN, Shouler P, Keighley MR, Williams JA, Allan RN.** Crohn's disease in the elderly. *Gut* 1985; 26(5):461-465.
- 75 Makowiec F, Schmidtke C, Paczulla D, Lamberts R, Becker HD, Starlinger M.** Progression and prognosis of Crohn's colitis. *Z Gastroenterol* 1997; 35(1):7-14.
- 76 Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr.** Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1974; 68(4.1):627-635.
- 77 Greenstein AJ, Kark AE, Dreiling DA.** Crohn's disease of the colon. II. Controversial aspects of hemorrhage, anemia and rectal involvement in granulomatous disease involving the colon. *Am J Gastroenterol* 1975; 63(1):40-48.
- 78 Lehnert H, Schuster HP.** Innere Medizin. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2001:181.
- 79 Ritzmann P.** Chronisch-entzündliche Darmkrankheiten. *pharma-kritik*, Jahrgang 25, Nr. 17/2003.
- 80 Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML Jr.** National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979(4.2); 77:914-920.
- 81 Christodoulou DK, Katsanos KH, Kitsanou M, Stergiopoulou C, Hatzis J, Tsianos EV.** Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Dig Liver Dis* 2002; 34(11):781-786.
- 82 Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Arpad T, et al.** Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western



Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003; 9(10):2300-2307.

**83 Veloso FT, Carvalho J, Magro F.** Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23(1):29-34.

**84 Das KM.** Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1999; 44(1):1-13.

**85 Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmström B.** Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21(6):525-527.

**86 Williams DR, Collier JA, Corman ML, Nugent FW, Veidenheimer MC.** Anal complications in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1981; 24(1):22-24.

**87 Makowiec F, Jehle EC, Starlinger M.** Clinical course of perianal fistulas in Crohn's disease. *Gut* 1995; 37(5):696-701.

**88 Schmidt WU, Müller FP, Wolmershäuser A, Hesterberg R, Röher HD, Verreet PR.** Therapieplanung und Operationsindikation Crohn – assoziierter Analfisteln. *Langenbecks Arch Chir* 1998; 2:998-1001.

**89 Vavricka SR, Rogler G.** Fistula treatment: the unresolved challenge. *Dig Dis* 2010; 28(3):556-564.

**90 Lewis RT, Maron DJ.** Anorectal Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2010; 90(1):83-97.

**91 Ekblom A, Adami HO, Helmick C, Zack M.** Increased risk of large bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336(8711):357-359.

**92 Jess T, Loftus EV, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, et al.** Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2006; 130(4):1039-1046.

**93 Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN.** Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994; 35(11):1590-1592.

**94 Winkler R, Wittmer A, Heusermann U.** Cancer and Crohn's disease. *Z Gastroenterol* 2002; 40(8):569-576.

**95 Nolde J, Jungbluth T, Kujath P.** Morbus Crohn – assoziierte kolorektale Karzinome. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 126. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. München, 2009.

**96 Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ, Charabaty A.** Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2011; 4(2):53-61.

- 97 Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr.** Indications for surgery in Crohn's disease: analysis of 500 cases. *Gastroenterology* 1976; 71(2):245-250.
- 98 Fichera A, McCormack R, Rubin M.** Long-term outcome of surgically treated Crohn's colitis: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(5):963-969.
- 99 Longo WE, Oakley JR, Lavery IC, Church JM, Fazio VW.** Outcome of ileorectal anastomosis for Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 1992; 35(11):1066-1071.
- 100 Andrews HA, Lewis P, Allan RN.** Prognosis after surgery for colonic Crohn's disease. *Br J Surg* 1989; 76(11):1184-1190.
- 101 McLeod RS.** Surgery for inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2003; 21(2):168-179.
- 102 Heitland W.** Chirurgische Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Was muss der Internist wissen? *Internist* 2002; 43(11):1412-1418.
- 103 Corman ML, Veidenheimer MC, Collier JA, Ross VH.** Perineal wound healing after proctectomy for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 1978; 21(3):155-159.
- 104 Scammell BE, Keighley MR.** Delayed perineal wound healing after proctectomy for Crohn's colitis. *Br J Surg* 1986; 73(2):150-152.
- 105 Cattan P, Bonhomme N, Panis Y, Lemann M, Coffin B, Bouhnik Y, et al.** Fate of the rectum in patients undergoing total colectomy for Crohn's disease. *Br J Surg* 2002; 89(4):454-459.
- 106 Janowitz HD, Croen EC, Sachar DB.** The role of the fecal stream in Crohn's disease: an historical and analytical review. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4(1):29-39.
- 107 Edwards CM, George BD, Jewell DP, Warren BF, Mortensen NJ, Kettlewell MG.** Role of a defunctioning stoma in the management of large bowel Crohn's disease. *Br J Surg* 2000; 87(8):1063-1066.
- 108 Broering DC, Eisenberger CF, Koch A, Bloechle C, Knoefel WT, Dürig M, et al.** Strictureplasty for large bowel stenosis in Crohn's disease: quality of life after surgical therapy. *Int J Colorec Dis* 2001; 16(2):81-97.
- 109 Holubar SD, Dozois EJ, Privitera A, Pemberton JH, Cima RR, Larson DW.** Minimally invasive colectomy for Crohn's colitis: a single institution experience. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(11):1940-1946.
- 110 Umanskiy K, Malhotra G, Chase A, Rubin MA, Hurst RD, Fichera A.** Laparoscopic colectomy for Crohn's colitis. a large prospective comparative study. *J Gastroint Surg* 2010; 14(4):658-663.

- 111 da Luz Moreira A, Stocci L, Remzi FH, Geisler D, Hammel J, Fazio VW.** Laparoscopic surgery for patients with Crohn's colitis: a case-matched study. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(11):1529-1533.
- 112 Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G.** Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99(4):956-963.
- 113 Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP.** Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. *Brit J Surg* 1997; 84(11):1493-1502.
- 114 Heimann TM, Greenstein AJ, Lewis B, Kaufman D, Heimann DM, Aufses AH Jr.** Comparison of primary and reoperative surgery in patients with Crohn's disease. *Ann Surg* 1998; 227(4):492-495.
- 115 Bernell O, Lapidus A, Hellers G.** Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000; 231(1):38-45.
- 116 Avidan B, Sakhnini E, Lahat A, Lang A, Koler M, Zmora O, et al.** Risk factors regarding the need for a second operation in patients with Crohn's disease. *Dig* 2005; 72(4):248-253.
- 117 Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G.** Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98(5.1):1123-1128.
- 118 Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M, et al.** Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994; 106(3):643-648.
- 119 Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP.** Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110(2):424-431.
- 120 Shanahan F.** Crohn's disease. *Lancet* 2002; 359(9300):62-69.
- 121 Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM, Quaskey SA, Mellitis ED, Harris ML.** Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members - potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996; 111(3):573-579.
- 122 Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, De Mayer AM, Vlietnick R, et al.** Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111(3):597-603.
- 123 Colombel JB, Grandbastien B, Gower-Rousseau C, Plegat S, Evrard JP, Dupas JL, et al.** Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. *Gastroenterology* 1996; 111(3):604-607.

- 124 Polito JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM.** Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996; 111(3):580-586.
- 125 Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V.** Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324(2):84-88.
- 126 Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR.** Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998; 114(6):1161-1168.
- 127 Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AS.** Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010; 59(9):1200-1206.
- 128 Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Jänerot G.** Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut* 1988; 29(3):352-357.
- 129 Chardavoyne R, Flint GW, Pollack S, Wise L.** Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1986; 29(8):495-502.
- 130 Loftus E, Schoenfeld P, Sandborn WJ.** The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systemic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(1):51-60.
- 131 Rider V, Abdou NI.** Gender differences in autoimmunity: molecular basis for estrogen effects in systemic lupus erythematosus. *Int J Immunopharmacol* 2001; 1(6):1009-1024.
- 132 Royal College of General Practitioners.** Oral contraceptives and health. London: *Pitman Medical* 1974.
- 133 Lesko SM, Kaufman DW, Rosenberg L, Helmrich SP, Miller DR, Strom B, et al.** Oral contraceptive use and Crohn's disease. *Am J Epidemiol* 1984; 120:466.
- 134 Rhodes JM, Cockel R, Allan RN, Hawker PC, Dawson J, Elias E.** Colonic Crohn's disease and use of oral contraception. *Br Med J* 1984; 288(6417):595-596.
- 135 Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS.** A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(9):1399-1406.
- 136 Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjær M, et al.** Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(6):1274-1282.

- 137 Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC.** Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(8):921-931.
- 138 de Jong E, van Dullemen HM, Slors JF, Dekkers P, van Deventer SJ, Tytgat GN.** Correlation between early recurrence and reoperation after ileocolonic resection in Crohn's disease: a prospective study. *J Am College Surg* 1996; 182(6):503-508.
- 139 Heen LO, Nygaard K, Bergan A.** Crohn's disease. Results of excisional surgery in 133 patients. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19(6):747-754.
- 140 Holzheimer RG, Molloy RG, Wittmann DH.** Postoperative complications predict recurrence of Crohn's disease. *Eur J Surg* 1995; 161(2):129-135.
- 141 Hancock L, Beckly J, Geremia A, Cooney R, Cummings F, Pathan S, et al.** Clinical and molecular characteristics of isolated colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(12):1667-1677.
- 142 Andres PG, Friedman LS.** Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28(2):225-281.
- 143 Aeberhard P, Berchtold W, Riedtmann HJ, Stadelmann G.** Surgical recurrence of perforating and nonperforating Crohn's disease. A study of 101 surgically treated patients. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(1):80-87.
- 144 Ellis L, Calhoun P, Kaiser DL, Rudolf LE, Hanks JB.** Postoperative recurrence in Crohn's disease. The effect of the initial length of bowel resection and operative procedure. *Ann Surg* 1984; 199(3):340-347.
- 145 Lakatos Pl, Szalay F, Tulassay Z, Molnar T, Kovacs A, Gasztonyi B, et al.** Clinical presentation of Crohn's disease. Association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(63):817-822.
- 146 Andersson P, Olaison G, Bodemar G, Nyström PO, Sjö Dahl R.** Surgery for Crohn's colitis over a twenty-eight-year period: fewer stomas and the replacement of total colectomy by segmental resection. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(1):68-73.
- 147 Timmer A, Breuer-Katschinski B, Goebell H.** Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in Germany. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5(2):79-84.
- 148 Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogesand RA.** Crohn's disease in the elderly: a comparison with young adults. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27(2):129-133.

- 149 Braun I.** Postoperatives Rezidiv bei Morbus Crohn. Inaugural - Dissertation. Düsseldorf 2003.
- 150 Levine A, Karban A, Eliakim R, Shaoul R, Reif S, Pacht A, et al.** A polymorphism in the TNF-alpha promoter gene is associated with pediatric onset and colonic location of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(2):407-413.
- 151 Weiger A.** Chirurgische Therapie des Morbus Crohn – Entwicklung und Ergebnisse der letzten drei Jahrzehnte. Inaugural – Dissertation. Erlangen 2010.
- 152 Lind E, Fausa O, Gjone E, Morgensen SB.** Crohn's disease: treatment and outcome. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20(8):1040-1018.
- 153 Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ.** Smoking and Crohn's disease. *Br Med J* 1984; 289(6450):954-956.
- 154 Russel MG, Nieman FH, Bergers JM, Stockbrügger RW.** Cigarette smoking and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. South Limburg IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(11):1075–1081.
- 155 Breuer-Katschinski BD, Hollander N, Goebell H.** Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(3):225–228.
- 156 Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Cattan S, Gendre J.** Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(11):1403–1411.
- 157 Levine JB, Lukawski -Trubish D.** Extraintestinal considerations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24(3):633-646.
- 158 Yamamoto T, Keighley MR.** The association of cigarette smoking with a high risk of recurrence after ileocolonic resection for ileocecal Crohn's disease. *Surg Today* 1999; 29(6):579-580.
- 159 Holdstock G, Savage D, Harman M, Wight R.** Should patients with inflammatory bowel disease smoke? *Br Med J* 1984; 288(6420):862.
- 160 Musso A, Sostegni R, Astegiano M, Rocca G, Fiorentini MT, Pera A, et al.** Smoking and clinical course of Crohn's disease: an adverse effect? *Gastroenterology* 1995; 108:A882.
- 161 Benoni C, Nilsson A.** Smoking habits in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22(9):1130-1136.
- 162 Benoni C.** Lifestyle issues in inflammatory bowel disease - Smoking. *Can J Gastroenterol* 1994; 8(7):422-427.
- 163 Simi M, Leardi S, Minervini S, Pietroletti R, Schietroma M, Speranza V.** Early complications after surgery for Crohn's disease. *Neth J Surg* 1990; 42(4):105-109.

- 164 Moum B, Ekbom A, Vatn MH, Aadland E, Sauar J, Lygren I, et al.** Clinical course during the 1st year after diagnosis in Ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990-93. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(10):1005-1012.
- 165 Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ.** Management of Crohn's disease in adults. *Am Gastroenterol* 2009; 104(2):465-483.
- 166 Travis SP, Stange EF, Lemann M, Öresland T, Chowers Y, Forbes A, et al.** European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55(1):16-35.
- 167 Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R.** A double blind controlled study of azathioprine in the treatment and maintenance of remission in Crohn's disease. *Gut* 1995; 37(5):674-678.
- 168 Ewe K, Press AG, Singe CC, Stufler M, Ueberschaer B, Hommel G, et al.** Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 105(2):367-372.
- 169 Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W.** American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130(3):940-987.
- 170 Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer LF, Present DH, Braakman T, et al.** A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(15):1029-1035.
- 171 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al.** Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359(9317):1541-1549.
- 172 Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF.** Efficacy and safety of tumor necrosis antagonists in Crohn's disease: a metaanalysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(6):644-653.
- 173 Rutgeert P, Schreiber S, Colombel JF.** Maintenance therapy with infliximab is safe, effective and steroid-sparing in Crohn's disease. *Gut* 2001; 3049:3051.
- 174 Hofer B, Junginger T.** Changes in the clinical picture and surgical therapy of Crohn's disease. 10-years experiences. *Chirurg* 1998; 69(7):747-752.
- 175 Post S, Betzler M, von Dittfurth B, Schürmann G, Küppers P, Herfarth C.** Risks of intestinal anastomoses in Crohn's disease. *Ann Surg* 1991; 213(1):37-42.

- 176 Yamamoto T, Keighley MR.** Factors affecting the incidence of postoperative septic complications and recurrence after strictureplasty for jejunoileal Crohn's disease. *Am J Surg* 1999; 178(3):240-245.
- 177 Spanish Epidemiological and Economic Study Group on Crohn's disease.** Epidemiological and clinical features of Spanish patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(10):1121-1127.
- 178 Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR.** Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(8):1141-1145.
- 179 Bruewer M, Utech M, Rijcken EJ, Anthoni C, Laukoetter MG, Kersting S, et al.** Preoperative steroid administration: effect on morbidity among patients undergoing intestinal bowel resection for Crohn's disease. *World J Surg* 2003; 27(12):1306-1310.
- 180 Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al.** Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(5):878-883.
- 181 Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, Dudar LV, Karnael W, Garcia LC, et al.** A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(5):1182-1192.
- 182 Efron JE, Young-Fadok TM.** Preoperative optimization of Crohn's disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2007; 20(4):303-308.
- 183 Heimann TM, Greenstein AJ, Mechanic L, Aufses AH.** Early complications following surgical treatment for Crohn's disease. *Ann Surg* 1985; 201(4):494-498.
- 184 Iesalnieks I, Kilger A, Glaß H, Müller-Wille R, Klebl F, Ott C, et al.** Intraabdominal septic complications following bowel resection for Crohn's disease: detrimental influence on long-term outcome. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23(12):1167-1174.
- 185 Appau KA, Fazio VW, Shen B, Church JM, Lashner B, Remzi F, et al.** Use of infliximab within 3 month of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(10):1739-1744.
- 186 Tay GS, Binion DG, Eastwood D, Otterson MF.** Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surg* 2003; 134(4):565-573.



- 187 Bafford AC, Powers S, Ha C, Kruse D, Gorfine SR, Chessin DB, et al.** Immunosuppressive therapy does not increase operative morbidity in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(6):491-495.
- 188 Knudsen L, Christiansen L, Jarnum S.** Early complications in patients previously treated with corticosteroids. *Scand J Gastroenterol* 1976; 37:123-128.
- 189 El-Hussuna A, Andersen J, Bisgaard T, Jess P, Henriksen M, Oehlenschläger J, et al.** Biologic treatment or immunomodulation is not associated with postoperative anastomotic complications in abdominal surgery for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(6):662-668.
- 190 van Ramshorst G, Eker HH, van der Voet JA, Jeekel J, Lange JF.** Long-term outcome study in patients with abdominal wound dehiscence: a comparative study on quality of life, body image, and incisional hernia. *J Gastrointest Surg* 2013; 17:1477-1484.
- 191 Mäkelä JT, Kiviniemi H, Juvonen T, Laitinen S.** Factors influencing wound dehiscence after midline laparotomy. *Am J Surg* 1995; 170(4):387-390.
- 192 Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, et al.** Oral budesonide for active Crohn's disease. *N Eng J Surg* 1994; 331(13):836-841.
- 193 Allsop JR, Lee EC.** Factors which influenced postoperative complications in patients with Ulcerative colitis or Crohn's disease of the colon on corticosteroids. *Gut* 1978; 19(8):729-734.
- 194 Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al.** Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Eng J M* 1999; 340(18):1398-1405.
- 195 Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR.** Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123(2):132-142.
- 196 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al.** Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Eng J Med* 2010; 362(15):1383-1395.
- 197 Iesalnieks I, Gärtner WB, Glass H, Strauch U, Hipp M, Agha A, et al.** Fistula-associated anal adenocarcinoma in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(10):1643-1648.
- 198 Bewtra M, Newcomb CW, Wu Q, Chen L, Xie F, Roy JA, et al.** Mortality associated with medical therapy versus elective colectomy in Ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 2015; 163(4):262-270.

- 199 Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP.** Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005; 54(2):237-241.
- 200 Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcao J, Sousa R, Vaz-Carneiro A.** Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systemic review and meta analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(10):2098-2110.
- 201 Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S, Rutgeerts PJ, et al.** Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008; 135(5):1493-1499.
- 202 Vester-Andersen MK, Prosberg MV, Jess T, Andersson M, Bengtsson BG, Blixt T, et al.** Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(5):705-714.
- 203 Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Norman M, Arijs I, van Assche G, et al.** Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58(4):492-500.
- 204 Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV.** Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol* 2012; 107(11):1693-1701.
- 205 Jones DW, Finlayson SR.** Trends in surgery for Crohn's disease in the era of infliximab. *Ann Surg* 2010; 252(2):307-312.
- 206 Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Pocard M, Vicaut E, Valleur R.** Risk factors for intra-abdominal septic complications after first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(3):331-336.
- 207 Dietz DW, Laureti S, Strong SA, Hull TL, Church J, Remzi FH, et al.** Safety and long-term efficacy of strictureplasty in 314 patients with obstructing small bowel Crohn's disease. *J Am Coll Surg* 2001; 192(3):330-337.
- 208 Steele SR.** Operative management of Crohn's disease of the colon including anorectal disease. *Surg Clin N Am* 2007; 87(3):611-631.
- 209 Marshak RH, Lindner AE, Janowitz HD.** Granulomatous ileocolitis. *Gut* 1966; 7(3):258-264.
- 210 Smith IS, Young S, Gillespie G, O'Connor J, Bell JR.** Epidemiological aspects of Crohn's disease in Clydesdale 1961 -1970. *Gut* 1975; 16(1):62-67.

- 211 Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V.** Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002; 122(7):1808-1814.
- 212 Tonelli F, Paroli GM.** Colorectal Crohn's disease: indications to surgical treatment. *Ann Ital Chir* 2003; 74(6):665-672.
- 213 Martel P, Betton PO, Gallot D, Malafosse M.** Crohn's colitis: experience with segmental resections; results in a series of 84 patients. *Surg* 2002; 194(4):448-453.
- 214 Nugent FW, Richmond M, Park SK.** Crohn's disease of the duodenum. *Gut* 1977; 18(2):115-120.
- 215 Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr.** Crohn's disease of the duodenum (transmural duodenitis): clinical manifestations. Report of 11 cases. *Am J Dig Dis* 1972; 17(3):191-198.
- 216 Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM, Gearry RB.** Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype-results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(12):3082-3093.
- 217 Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al.** Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8(4):244-250.
- 218 Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, et al.** Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003; 52(4):552-557.
- 219 Sachar DB, Bodian CA, Goldstein ES, Present DH, Bayless TM, Picco M, et al.** Is perianal Crohn's disease associated with intestinal fistulization? *Am J Gastroenterol* 2005; 100(7):1547-1549.
- 220 Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, Springhorn J, Heimann T, Janowitz HD, et al.** Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut* 1988; 29(5):588-592.
- 221 McDonald PJ, Fazio VW, Farmer RG, Jagelman DG, Lavery IC, Ruderman WB, et al.** Perforating and non-perforating Crohn's disease. An unpredictable guide to recurrence after surgery. *Dis Colon Rectum* 1989; 32(2):117-120.
- 222 Hamon JF, Carbonnel F, Beaugerie L, Sezeur A, Gallot D, Malafosse M, et al.** Comparison of long-term course of perforating and non-perforating Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22(6-7):601-606.

- 223 Poggioli G, Laureti S, Selleri, Brignola C, Grazi GL, Stocchi L, et al.** Factors affecting recurrence in Crohn's disease. Results of a prospective audit. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11(6):294–298.
- 224 Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR.** Perforating ileocecal Crohn's disease does not carry a high risk of recurrence but usually represents as perforating disease. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(4):519–524.
- 225 Michelassi F, Stella M, Balestracci T, Giuliente F, Marogna P, Block GE.** Incidence, diagnosis, and treatment of enteric and colorectal fistulae in patients with Crohn's disease. *Ann Surg* 1993; 218(5):660-666.
- 226 Korelitz B, Felder J.** Gastrointestinal complications of Ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Kirsner JB, Shorter RG. *Inflammatory bowel disease*. 4<sup>th</sup> edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:437-60.
- 227 Martinez D, Zibari G, Aultman D, McMillen R, Mancini MC, Rush BM, et al.** The outcome of intestinal fistulae: The Louisiana State University Medical Center – Shreveport Experience. *Am Surg* 1998; 64(3):252-254.
- 228 Mawdsley JE, Hollington P, Bessett P, Windsor AJ, Forbes A, Gabe SM.** An analysis of predictive factors for healing and mortality in patients with enterocutaneous fistulas. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(9):1111-1121.
- 229 Berry SM, Fischer JE.** Classification and pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *Surg Clin North Am* 1996; 76(5):1009-1018.
- 230 Hawker PC, Givel JC, Keighley MR, Alexander Williams J, Allan RN.** Management of enterocutaneous fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1983; 24(4):284-297.
- 231 Poritz LS, Gagliano GA, McLeod RS, MacRae H, Cohen Z.** Surgical management of entero- and colocutaneous fistulae in Crohn's disease: 17-year's experience. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19(5):481-485.
- 232 Satsangi J, Sutherland LR, Colombel JF.** *Inflammatory bowel diseases*. 4th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003:527.
- 233 Slaney G, Muller S, Clay J, Sumathipala AH, Hillenbrand P, Thompson H.** Crohn's disease involving the penis. *Gut* 1986; 27(3):329-333.
- 234 Stamler JS, Bauer JJ, Janowitz HD.** Rectourethral fistula in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1985; 80(2):111-112.
- 235 Yamaguchi A, Matsui T, Sakurai T, Ueki T, Nakabayashi S, Tsuneyoshi Y, et al.** The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscess in Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2004; 39(5):441-448.

- 236 Hamada C, Kosaka K, Sonde C, Nakai K, Suenaga K.** A case of abdominal abscess in Crohn's disease: successful endoscopic demonstration of an obscure enteric fistula dye injection via a percutaneous drainage catheter. *Gastroenterology* 2009; 3(2):138-146.
- 237 Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, Mueller PR.** Percutaneous abscess drainage in Crohn's disease: technical success and short- and long-term outcomes during 14 years. *Radiol* 2002; 222(3):645-651.
- 238 Alos R, Hinojosa J.** Timing of surgery in Crohn's disease: a key issue in the management. *World J Gastroenterol* 2008; 14(36):5532-5539.
- 239 Georgopoulos F, Mylonaki M, Malgarinos G, Malli C, Fouskas J, Panteris P, et al.** Intraabdominal abscesses in patients with Crohn's disease: clinical data and therapeutic manipulations in 17 cases of a single hospital setting. *Ann Gastroenterol* 2008; 21(3):188-192.
- 240 Greenstein AJ, Sachar DB, Greenstein RJ, Janowitz HD, Aufses AH Jr.** Intraabdominal abscess in Crohn's (ileo) colitis. *Am J Surg* 1982; 143(6):727-730.
- 241 Keighley MR, Eastwood D, Ambrose NS, Allan RN, Burdon DW.** Incidence and microbiology of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1983; 83(6):1271-1275.
- 242 Ribeiro MB, Greenstein AJ, Yamazaki Y, Aufses AH Jr.** Intra-abdominal abscess in regional enteritis. *Ann Surg* 1991; 213(1):32-36.
- 243 Müller-Wille R, Iesalnieks I, Dornia C, Ott C, Jung EM, Friedrich C, et al.** Influence of percutaneous drainage on severe postoperative septic complications in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26(6):769-774.
- 244 Ardizzone S, Porro GB.** Perianal Crohn's disease: overview. *Dig Liver Dis* 2007; 39(10):957-958.
- 245 Schwartz DA, Loftus EV, WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al.** Tremaine the natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122(4):875-880.
- 246 Barreiro de Acosta M, Domínguez-Muñoz JE, Nunez-Pardo de Vera MC, Lozano-Leon A, Lorenzo A, Pena S.** Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(1):73-78.
- 247 Michelassi F, Marcovalerio M, Rubin M, Hurst RD.** Surgical treatment of anorectal complications in Crohn's disease. *Surg* 2000; 128(4):597-603.

- 248 Bergstrand O, Ewerth S, Hellers G, Holmström B, Ullman J, Wallberg P.** Outcome following treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Acta Chir Scand Suppl* 1980; 500:43-44.
- 249 Lockhart-Mummery HE.** Symposium. Crohn's disease: anal lesions. *Dis Colon Rectum* 1975; 18(3):200-202.
- 250 Karban A, Itay M, Davidovich O, Leshinsky-Silver E, Kimmel G, Fidder H, et al.** Risk factors for perianal Crohn's disease: the role of genotype, phenotype, and ethnicity. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(8):1702-1708.
- 251 Rogler G, Schölmerich J.** Extraintestinale Manifestationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Coloproctol* 2004; 26(3):152-162.
- 252 Repiso A, Alcantara M, Munoz-Rosas C, Rodriguez-Merlo R, Perez-Grueso MJ, Carrobbles JM, et al.** Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98(7):510-517.
- 253 Veloso FT.** Skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(4):50-53.
- 254 Levine JS, Burakoff R.** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7(4):235-241.
- 255 Areias E, Garcia ES.** Erythema nodosum and Crohn's disease. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1984; 12(6):489-495.
- 256 Ephgrave K.** Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Surg Clin N Am* 2007; 87(3):673-680.
- 257 Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, et al.** Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease: a cohort study of 2402 patients. *Med* 2008; 87(5):281-293.
- 258 Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA.** Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(2):135-139.
- 259 Triantafillidis AE, Merikas E, Nikolakis D.** Emergency surgery for inflammatory bowel disease in Greece. *Ann Gastroenterol* 2000; 13(2):122-127.
- 260 Hurst RD, Molinari M, Chung TP, Rubin M, Michelassi F.** Prospective study of the features, indications, and surgical treatment in 513 consecutive patients affected by Crohn's disease. *Surg* 1997; 122(4):661-668.
- 261 Hunter JO.** Nutritional factors in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(3):235-237.

- 262 Lorenz D, Lorenz U, Hagmüller E, Saeger HD.** Morbus Crohn: Resektionstherapie im Verlauf von zwei Jahrzehnten. *Zentralbl Chir* 1993; 118(3):127-133.
- 263 Platell C, Mackay J, Collopy B, Fink R, Ryan P, Woods R.** Crohn's disease: a colon and rectal department experience. *Aust N Z J Surg* 1995; 65(8):570-575.
- 264 Speranza V, Simi M, Leardi S, del Papa M.** Indications, strategy and results of surgical management in 141 cases of Crohn's disease. *Ital J Surg Sci* 1983; 13(1):5-12.
- 265 Coerper S, Makowiec F, Starlinger M, Becker HD.** Surgery of Crohn disease in the course of time - a retrospective analysis of 1044 operations. *Langenbecks Arch Chir Suppl* 1997; 114:1128-1131.
- 266 Scarpa M, Angriman I, Barollo M, Polese L, Ruffolo C, Bertin M, et al.** Risk factors for recurrence of stenosis in Crohn's disease. *Acta Biomed* 2003; 74(2):80-83.
- 267 Michelassi F, Balestracci T, Chappell R, Block GE.** Primary and recurrent Crohn's disease. *Ann Surg* 1991; 214(3):230-238.
- 268 Esaki M, Matsumoto T, Nakamura S, Yada S, Fijisawa K, Jo Y, et al.** Factors affecting recurrence in patients with Crohn's disease under nutritional therapy. *Dis Col Rec* 2006; 49(10):68-74.
- 269 Nygaard K, Fausa O.** Crohn's disease: recurrence after surgical treatment. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12(5):577-584.
- 270 Post S, Herfarth C, Schumacher H, Golling M, Schürmann G, Timmermanns G.** Experience with ileostomy and colostomy in Crohn's disease. *Br J Surg* 1995; 82(12):1629-1633.
- 271 van Dongen LM, Lubbers EJ.** Perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Arch Surg* 1986; 121(10):1187-1190.
- 272 Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG, Stromberg AJ.** Perianal Crohn's disease: predictors of need for permanent diversion. *Ann Surg* 2005; 241(5):796-802.
- 273 Mueller MH, Geis M, Glatzle J, Kasperek M, Meile T, Jehle EC, et al.** Risk of fecal diversion in complicated Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(4):529-537.
- 274 Coscia M, Gentilini L, Laureti S, Gionchetti P, Rizzello F, Campieri M, et al.** Risk of permanent stoma in extensive Crohn's colitis: the impact of biological drugs. *Colorectal Dis* 2013; 15(9):1115-1122.
- 275 Yamamoto T, Keighley MR.** Fate of the rectum and ileal recurrence rates after total colectomy for Crohn's disease. *World J Surg* 2000; 24(1):125-129.
- 276 Gisbert JP, Gomollon F.** Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(5):1299-1307.

- 277 de la Morena F, Gisbert JP.** Anemia and inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100(5):285-293.
- 278 Pizzi LT, Weston CM, Goldfarb NI, Moretti D, Cobb N, Howell JB, et al.** Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(1):47-52.
- 279 Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S.** Effect of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(2):123-130.
- 280 Evans R, Sachar D.** Medical therapy of Crohn's disease. In: Kirsner JB, Shorter RG. Inflammatory Bowel disease. 4<sup>th</sup> edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:695-714.
- 281 Grimm G, Stockenhuber F, Schneeweiss B, Madl C, Zeitlhofer J, Schneider B.** Improvement of brain function in haemodialysis patients treated with erythropoetin. *Kidney Int* 1990; 38(3):480-486.
- 282 Kulnigg S, Gasche C.** Systemic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(11-12):1507-1523.
- 283 Cucino C, Sonnenberg A.** Cause of death in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7(3):250-255.
- 284 Liebhold A.** Prävalenz der Eisenmangelanämie in einer populationsbasierten Kohorte bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Inaugural-Dissertation. Regensburg 2011.
- 285 Klein S.** The myth of serum albumin as a measure of nutritional status. *Gastroenterology* 1990; 99(6):1845-1846.
- 286 Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P.** Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55(3):426-431.
- 287 Beeken WL, Busch HJ, Sylwester DL.** Intestinal protein loss in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1972; 62(2):207-215.
- 288 Fisher RL.** Wasting in chronic gastrointestinal disease. *J Nutr* 1999; 129(1):252-255.
- 289 Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR.** The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000; 85(4):599-610.
- 290 Dawson AM.** Nutritional disturbances in Crohn's disease. *Proc R Soc Med.* 1971; 64(2):166-170.
- 291 Hartmann C, Eliakim R, Shamir R.** Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel disease. *W J Gastroenterol* 2009; 15(21):2570-2578.



- 292 Lafranchi GA, Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, Pasquali R, Bassein L, et al.** Assessment of nutritional status in Crohn's disease in remission or low activity. *Hepatogastroenterology* 1984; 31(3):129-132.
- 293 Rigaud D, Angel LA, Cerf M, Carduner MJ, Melchior JC, Sautier C, et al.** Mechanism of decreased food intake during weight loss in adult Crohn's diseased patients without obvious malabsorption. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(5):775-781.
- 294 Tichansky D, Cagir B, Yoo E, Marcus SM, Fry RD.** Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(7):911-919.
- 295 Yamamoto T, Bain IM, Allan RN, Keighley MR.** An audit of strictureplasty for small-bowel Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(6):797-803.
- 296 Lindor KD, Fleming CR, Ilstrup DM.** Preoperative nutritional status and other factors that influence surgical outcome in patients with Crohn's disease. *Mayo Clin Proc* 1985; 60(6):393-396.
- 297 Yamamoto T, Keighley MR.** Long-term results of strictureplasty without synchronous resection for jejunoileal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(2):180-184.
- 298 Ekbohm A, Helmick CG, Zack M, Holmberg L, Adami HO.** Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 103(3):954-960.
- 299 Persson PG, Bernell O, Leijonmarck CE, Farahmand BY, Hellers G, Ahlborn A.** Survival and cause-specific mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 1996; 110(5):1339-1345.
- 300 Card T, Hubbard R, Logan RF.** Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125(6):1283-1590.
- 301 Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Schouten LJ, Odes S, Riis L, et al.** Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in an Europe-wide population-based cohort. *Gut* 2006; 55(4):510-518.
- 302 Probert CS, Jayanthi V, Wicks AC, Mayberry JF.** Mortality from Crohn's disease in Leicestershire, 1972-1989: an epidemiological community based study. *Gut* 1992; 33(9):1226-1228.
- 303 Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V.** Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 105(6):1716-1723.
- 304 Cottone M, Magliocco A, Rosselli M, Pinzone F, Oliva L, Orlando A, et al.** Mortality in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(4):372-375.

- 305 Palli D, Trallori G, Saieva C, Tarantino O, Edili E, D'Albasio GD, et al.** General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: The Florence Study. *Gut* 1998; 42(2):175-179.
- 306 Farrokhyar F, Swarbrick ET, Grace RH, Hellier MD, Gent AE, Irvine EJ.** Low mortality in Ulcerative colitis and Crohn's disease in three regional centers in England. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(2):501-507.
- 307 Jess T, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, et al.** Survival and cause-specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long-term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940-2004. *Gut* 2006; 55(9):1248-1254.
- 308 Fearnhead NS, Chowdhury R, Box B, George BD, Jewell DP, Mortensen NJ.** Long-term follow-up of strictureplasty for Crohn's disease. *Br J Surg* 2006; 93(4):475-482.
- 309 Hwang JM, Varma MG.** Surgery for inflammatory bowel disease. *W J Gastroenterol* 2008; 14(17):2678-2690.
- 310 Menichetti F, Sganga G.** Definition and classification of intra-abdominal infections. *J Chemother* 2009; 21(1):3-4.
- 311 Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE.** Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002; 184(1):45-51.
- 312 Hildebrandt U, Lindemann W, Kreissler-Haag D, Feifel G.** Intersphincteric rectum resection with colosphincter pouch. *Chirurg* 1995; 66(4):377-384.
- 313 Penner RM, Madsen KL, Fedorak RN.** Postoperative Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(8):765-777.
- 314 Ströh A.** Evaluation von präoperativem Risikopotential und postoperativer Morbidität bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Inaugural-Dissertation. Kiel 2012.
- 315 Myrelid P, Söderholm JD, Olaison G, Andersson P.** Split stoma in resectional surgery of high-risk patients with ileocolonic Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2012; 14(2):188-193.
- 316 Goyer P, Alves A, Bretagnol F, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y.** Impact of complex Crohn's disease on the outcome of laparoscopic ileocecal resection: a comparative clinical study in 124 patients. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(2):205-210.
- 317 Iesalnieks I, Kilger A, Glass H, Obermeier F, Agha A, Schlitt HJ.** Perforating Crohn's ileitis: delay of surgery is associated with inferior postoperative outcome. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(12):2125-2130.

- 318 Moller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H.** Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomized clinical trial. *Lancet* 2002; 359(9301):114-117.
- 319 Finan KR, Vick CC, Kiefe CI, Neumayer L, Hawn MT.** Predictors of wound infection in ventral hernia repair. *Am J Surg* 2005; 190(5):676-681.
- 320 Rentsch M, Beham A, Schlitt HJ, Jauch KW.** Crohn's disease activity index and Vienna classification – is it worthwhile to calculate before surgery? *Dig Surg* 2006; 23(4):241-249.
- 321 Yamamoto T.** Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *W J Gastroenterol* 2005; 11(26):3971-3979.
- 322 Joyce MR, Hannaway CD, Strong SA, Fazio VW, Kiran RP.** Impact of smoking on disease phenotype and postoperative outcomes for Crohn's disease patients undergoing surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398(1):39-45.
- 323 Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP.** The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23(12):1213-1221.
- 324 Medina C, Vergara M, Casellas F, Lara F, Naval J, Malagelada JR.** Influence of the smoking habit in the surgery of inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90(11):771-778.
- 325 Pareja V, Martinez-Mas E, Lopez-Andujar R.** Prognostic factors of recurrence following surgery for ileal and ileocolic Crohn's disease. *Br J Surg* 1996; 83:88.
- 326 Lock MR, Fazio VW, Farmer RG, Jagelman DG, Lavery IC, Weakley FL.** Proximal recurrence and the fate of the rectum following excisional surgery for Crohn's disease of the large bowel. *Ann Surg* 1981; 194(6):754-760.
- 327 Lautenbach E, Berlin JA, Lichtenstein GR.** Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998; 115(2):259-267.
- 328 Hofer B, Böttger T, Hernandez-Richter T, Seifert JK, Junginger T.** The impact of clinical types of disease manifestation on the risk of early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(37):152-155.
- 329 Post S, Herfarth C, Böhm E, Timmermanns G, Schumacher H, Schürmann G, et al.** The impact of disease pattern, surgical management, and individual surgeons on the risk for relaparotomy for recurrent Crohn's disease. *Ann Surg* 1996; 223(3):253-260.

- 330 Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al.** Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(12):1430-1439.
- 331 Polle SW, Slors JF, Weverling GJ, Gouma DJ, Hommes DW, Bemelman WA.** Recurrence after segmental resection for colonic Crohn's disease. *Br J Surg* 2005; 92(9):1143-1149.
- 332 Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Marceau C, Rouach Y, Lavergne-Slove A, et al.** Factors that predict conversion in 69 consecutive patients undergoing laparoscopic ileocecal resection for Crohn's disease: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(12):2302-2308.
- 333 Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR.** Audit of single-stage proctocolectomy for Crohn's disease: postoperative complications and recurrence. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(2):249-256.
- 334 Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR.** Smoking is a predictive factor for outcome after colectomy and ileorectal anastomosis in patients with Crohn's colitis. *Br J Surg* 1999; 86(8):1069-1070.
- 335 Heimann TM, Greenstein AJ, Lewis B, Kaufmann D, Heimann DM, Aufses AH.** Prediction of early symptomatic recurrence after intestinal resection in Crohn's disease. *Ann Surg* 1993; 218(3):294-299.
- 336 Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, Athanasiou T, Heriot AG, Orchard TR, et al.** A comparison of segmental vs. subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006; 8(2):82-90.
- 337 Mekhjian, HS, Switz DM, Watts HD.** National Cooperative Crohn's Disease Study: factors determining recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 1979; 77(4.2):907-913.
- 338 Whelan G, Farmer RG, Fazio VW, Goormastic M.** Recurrence after surgery in Crohn's disease. Relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. *Gastroenterology* 1985; 88(6):1826-1933.
- 339 Cameron JL, Hamilton SR, Coleman J, Sitzmann JV, Bayless TM.** Patterns of ileal recurrence in Crohn's disease. A prospective randomized study. *Ann Surg* 1992; 215(5):546-552.
- 340 del Gaudio A, Bragaglia RB, Boschi L, del Gaudio GA, Fuzzi N.** Surgery in Crohn's disease when, where and why the recurrences. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(22):978-984.

- 341 Krupnick AS, Morris JB.** The long-term results of resection and multiple resections in Crohn's disease. *Semin Gastrointest Dis* 2000; 11(1):41-51.
- 342 Bernell O, Lapidus A, Hellers G.** Recurrence after colectomy in Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(5):647-654.
- 343 Steinberg DM, Cooke WT, Alexander-Williams J.** Abscess and fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1973; 14(11):865-869.

## **10. Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Annett Häglsperger

Geburtsort: Räckelwitz

Geburtstag: 11.12.1978

Familienstand: verheiratet

### **Ausbildung**

1984 – 1992 Grund- und Mittelschule Schwepnitz

1992 – 1998 Lessingschule Kamenz, Abitur

1998 – 2001 Studium der Chemie an der TU Dresden

04/2002 Beginn des Studiums der Zahnmedizin an der Universität Regensburg

03/2005 Zahnärztliche Vorprüfung

06/2008 Abschluss des Staatsexamens der Zahnmedizin

### **Berufstätigkeit**

seit 09/2008 Tätigkeit in freier Praxis in Fürstenstein und Neumarkt St. Veit als Assistenz-zahnärztin und angestellte Zahnärztin